

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Glatt III (SE)	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/10/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Epskamp, S Tel. Nr. +31 70 340 2857



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 mit Telefax vom 13/11/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2, 5, 6, 8, 9, 15
	Nein: Ansprüche	1, 3, 4, 7, 10-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2, 8, 9
	Nein: Ansprüche	1, 3-7, 10-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt



Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Die mit Schreiben vom 13/11/2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderung: Die Abhängigkeit des neuen Anspruchs 5 von dem Anspruch 3.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 44015 A

D4: DE 44 41 167 C

D5: EP-A-0 576 675

D6: Voigt R (1984) Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, Seiten 156-158 und 165-166

Das Dokument D6 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments liegt bei.

1 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

1.1 - Ungeachtet der unter Punkt VIII dargestellten fehlenden Klarheit, erfüllt die vorliegende Anmeldung nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 nicht neu ist.

1.2 - Dokument D1 offenbart eine Mischung von Fibrinogen- und Thrombin-mikropartikeln (Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 8 und Beispiel). Die Partikel haben einen Durchmesser von bis zu 50 µm (Seite 3, Zeile 14; Ansprüche 1 und 7). Obwohl die Partikel mittels Sprühtrocknung statt mittels Wirbelschichttrocknung erhalten wurden, haben sie ihre Aktivität erhalten (Seite 6, Zeile 36 - Seite 7, Zeile 1; Seite 7, Zeilen 9-11 und Seite 7, Zeile 15 - Seite 8).

Alternativ zum erfindungsgemäßen Wirbelschichtverfahren, können Granulate auch mittels eines Sprühtrocknungsverfahren hergestellt werden (siehe D6: Seite 157, Tabelle 16 und Seiten 165-166: Punkt 8.3.3.5). Es ist daher nicht deutlich wie sich der Gegenstand des Anspruchs 1 von D1 unterscheidet. Weiterhin offenbart D1 nicht, daß

die Mikropartikel eine glatte und sphärische Oberfläche haben, sondern lediglich, daß sie eine solche Morphologie haben könnten (D1: Seite 4, Zeilen 9-12: "may have"). Der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 ist daher hinsichtlich D1 nicht neu. 1.3 - Es scheint, daß der Gegenstand der Ansprüche 2, 5, 6, 8, 9 und 15 neu ist.

2 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

2.1 - Das Dokument D1 (siehe Punkt V-1.2) wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 15 angesehen. Der Gegenstand des Anspruchs 15 unterscheidet sich von dem Verfahren in D1 dadurch, daß ein Wirbelschichtverfahren statt eines Sprühtrocknungsverfahrens zur Herstellung der Formulierung verwendet wird.

Da die mittels des Wirbelschichtverfahrens hergestellten Partikel nicht unterschieden werden können von denen des Standes der Technik (siehe Punkt V-1.2), kann die zu lösende Aufgabe nur darin gesehen werden, daß ein alternatives Herstellungsverfahren für eine Formulierung nach Anspruch 1 bereitgestellt wird.

Da Dokument D4 bereits ein Wirbelschichtverfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnenen Blutplasmaprodukten offenbart (Spalte 1, Zeile 67 - Spalte 2, Zeile 11 und Anspruch 1), ist es für den Fachmann naheliegend, zur Lösung der Aufgabe die Dokumente D1 und D4 zu kombinieren.

Der Gegenstand des Anspruchs 15 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

2.2 - Der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 5 und 6 ist nicht erfinderisch: Dokument D5 offenbart Arzneipartikel mit einem inerten Kern und einer äußeren Schicht enthaltend ein Quellmittel, bzw. bioabbaubare Polymere wie Fibrinogen oder Albumin (Seite 2, Zeilen 36-55). Ein Herstellungsverfahren wird offenbart, wobei mittels eines Wirbelschichtverfahrens ein Wirkstoff in einer Polymerlösung, z.B. enthaltend Fibrinogen, auf inerten Partikeln, z.B. aus Saccharose, aufgebracht wird (Seite 3, Zeilen 12- 32, siehe auch Beispiele 3 und 8).

2.3 - Es scheint daß die Gegenstände der abhängigen Ansprüche 2, 8 und 9 neu und erfinderisch sind, da solche zu einem Fest- oder Formkörper verpresste Blutplasmaproteine enthaltende Granulate nicht im Stand der Technik offenbart oder vorgesehen sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
E1: DE 198 49 589C	15/6/2000	27/10/1998	-

Möglicherweise relevant würde E1 sein in der regionale Phase.

Es würde relevant sein für die Neuheit der Ansprüche 1, 3-7 und 10-15 (Spalte 3, Zeilen 24-37; Spalte 4, Zeilen 15-42; Spalte 5, Zeilen 24-53; Spalte 6, Zeile 52 - Spalte 8, Zeile 38).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Gemäß den Erfordernissen der Regel 11.13 I) PCT dürfen nicht in der Beschreibung genannte Bezugszeichen in den Zeichnungen nicht erscheinen und umgekehrt. Dieses Erfordernis ist hinsichtlich des Bezugszeichens 25 (nicht in der Beschreibung) und 39 (nicht in den Zeichnungen) nicht erfüllt.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1.1 - Der Ausdruck "Trägersystem" (Anspruch 1) impliziert daß der Wirkstoff irgendwie mit dem Trägersystem verbunden ist oder im Trägersystem inkorporiert ist. Gemäß des Anspruchs 3 hingegen, sind auch Mischungen von Trägerpartikeln und Wirkstoffpartikeln beabsichtigt. Diese Inkonsistenz hat zur Folge, daß der Gegenstand der Ansprüche 1 und 3 nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

1.2 - Das Merkmal des Anspruchs 1, daß die Depotmittelformulierung neben Blutplasmae Proteine einen Wirkstoff enthält, wird in der Beschreibung nur als Möglichkeit vorgeschlagen (Seite 10, letzte Absatz). Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

1.3 - Da auch Blutplasmae Proteine wie Thrombin und Fibrinogen Wirkstoffe sind, ist der Ausdruck "Wirkstoff" in Anspruch 1 nicht klar (Artikel 6 PCT).

1.4 - Die Beschreibung, Seite 10, Zeilen 12-21, vermittelt den Eindruck, daß auch andere "Human- oder Tier-Proteine" für das Trägersystem verwendet werden können. Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

2 - Der unabhängige Anspruch 15 ist nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da mit



diesem Verfahren nicht eine Depotarzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 enthalten wird. Besonders ist es nicht klar, wie der Wirkstoff, der für die Definition der Erfindung wesentlich ist, verarbeitet wird.

3 - Die abhängigen Ansprüche 5-8 sind nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da nicht deutlich ist, ob die Partikeln das Trägersystem oder die Depotarzneimittelformulierung formen, und da keinen Wirkstoff genannt ist.

Daher ist nicht klar wo die Partikeln den Wirkstoff enthalten, oder ob sie keinen Wirkstoff enthalten (siehe auch Punkt VIII.1).



GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH

Patentansprüche

- 5 1. Bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung ent-
haltend ein Trägersystem aus mittels Wirbel-
schichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaf-
ten getrockneter bioabbaubarer Blutplasma protei-
ne und einen als Depot zu applizierenden Wirk-
stoff oder eine Wirkstoffkombination, wobei das
10 Blutplasma protein ausgewählt ist aus Thrombin
und Fibrinogen, Albumin oder deren Mischungen
und daß das Trägersystem in Form eines mikropo-
rösen Granulates mit einer Korngröße von 20 bis
15 500 µm vorliegt.
- 20 2. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem ein
Festkörper ist, der durch Verpressen der Granu-
late hergestellt worden ist.
- 25 3. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer
Granulatmischung von Partikeln des Trägersystems
und des als Depot zu applizierenden Wirkstoffes
oder einer Wirkstoffkombination hiervon vor-
liegt.
- 30 4. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines



Mischgranulats des bioabbaubaren Blutplasma-
proteins und des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkom-
bination hiervon vorliegt.

- 5 5. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
 oder 3,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Mischungen
 von Partikeln bzw. Granulaten besteht, die aus
10 einem inneren Kern und einer äußeren Schicht ge-
 bildet sind, wobei die äußere Schicht aus Blut-
 plasmaproteinen gebildet worden ist und der in-
 nere Kern aus einem inerten Hilfsstoff besteht.
- 15 6. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 5,
 dadurch gekennzeichnet, daß der innere Kern aus
 Kohlenhydraten, insbesondere Laktose oder Manni-
 tol gebildet worden ist.
- 20 7. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
 oder 2,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von kom-
 pakt homogenen Mikropellets mit einem middle-
 ren Partikeldurchmesser von 35 bis 500 µm, be-
 vorzugt 50 bis 150 µm, vorliegt.
- 25 8. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
 einem der Ansprüche 1 bis 7,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie aus miteinander
 zu einem Formkörper verpreßten Keramikgranulaten
30 und/oder Calciumphosphaten besteht, die mit ei-
 nem Blutplasmaprotein beschichtet worden sind.



9. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasmaprotein Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren enthält.

5

10. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus Antibiotika, Corticosteroide, Antimykotika, Neuroleptika, Antiepileptika, Steroidhormone, krebshemmende Hormone, Substanzen, die die Wundheilung fördern, Zytostatika, Immunomodulatoren, Narkotika, Analgetika, Peptidhormone (Substitutionstherapie), Antirheumatika, Impfstoffe, Antikörper, monoklonale Antikörper, Aminosäuresequenzen (DANN, Peptide, Proteine), Gentherapie, biologische Zellen, biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -zellen.

10

15

20

11. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die topische Anwendung eingesetzt wird.

25

12. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die parenterale Anwendung eingesetzt wird.

30

13. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die transdermale Anwendung (Pflaster) eingesetzt wird.

5

14. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Implantate, wie Knochenersatz, eingesetzt werden.

10

15. Verfahren zur Herstellung der Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Blutplasma Protein in Form einer Lösung und/oder Suspension in eine Wirbelschichtanlage eingesprüht und unter Erhalt der Eigenschaften schonend getrocknet wird.

15



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24776 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09558

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. September 2000 (29.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 354.4 1. Oktober 1999 (01.10.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH
[DE/DE]; Bühlmühle 42, 79589 Binzen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRASCH, Armin
[DE/DE]; Beethovenstrasse 20, 79100 Freiburg (DE).
LUY, Bernhard [—/DE]; Landsknechtstrasse 13,
D-79102 Freiburg (DE).

(74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA,
BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD,
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO,
SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIODEGRADABLE EXCIPIENT SYSTEMS FOR THERAPEUTICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND METHOD
FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: BIOABBAUBARE TRÄGERSYSTEME FÜR THERAPEUTISCH WIRKSAME SUBSTANZEN UND VER-
FAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a formulation for a sustained-release biodegradable medicament that contains an excipient
system. Said excipient system consists of biodegradable blood plasma products that have been dried in a fluidized bed while main-
taining their properties and an active substance to be applied as a sustained-release substance or a combination of active substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung, die ein Trägersystem aus mittels
Wirbelschichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaften getrockneter bioabbaubarer Blutplasmae Proteine und einen als Depot zu
applizierenden Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination enthält.



WO 01/24776 A1



**Bioabbaubare Trägersysteme für therapeutisch wirksame
Substanzen und Verfahren zu deren Herstellung**

5 Die Erfindung betrifft eine geeignete Formulierung
eines bioabbaubaren Trägersystems für therapeutisch
wirksame, pharmazeutische Substanzen, die einerseits
die Wundheilung fördern oder die gezielt zusätzliche
pharmakologische Wirkungen im Organismus bewirken
10 können. Die Freigabe des Wirkstoffs soll bei den
beschriebenen Arzneiformen verzögert und allmählich
erfolgen, wodurch für diese Arzneiformen eine
verlängerte Wirkung im Sinne eines Depots erzielt
wird. Bei den Trägersystemen handelt es sich um
15 bioabbaubare Polymere, die im Human- oder Veterinär-
Organismus toxikologisch unbedenklich, verträglich
und immunogen sind. Erfindungsgemäß werden Blutplas-
maproteine, insbesondere Fibrinkleber-Komponenten Fi-
brinogen und Thrombin eingesetzt. Die Herstellung er-
20 folgt durch ein Granulations- bzw. Sprühagglomerati-
onsverfahren in einer Wirbelschicht, wodurch spezi-

fische Produkteigenschaften eingestellt werden können.

5 Fibrinkleber oder Gewebekleber werden in der Human-Medizin und in bestimmten Fällen (z.B. Rennpferde) auch in der Veterinär-Medizin in der Regel z.B. bei chirurgischen Eingriffen zur Förderung der Blutgerinnung bzw. Blutstillung und zum Verschließen von Wunden eingesetzt. Das Prinzip der Fibrinklebung
10 entspricht der letzten Stufe des natürlichen Blutstillungssystems (Hämostase) bei Säugern, einer Co-Enzym/Enzym gesteuerten Kaskadenreaktion, bei der Fibrinogen durch Thrombin in Anwesenheit von Faktor XIII und Ca^{2+} -Ionen zu Fibrin umgesetzt wird. Während
15 der Wundheilung wird das Fibrin wieder proteolytisch abgebaut und dadurch auf natürlichem Weg absorbiert. Technisch gleicht das Funktionsprinzip der Fibrinkleber dem Prinzip von Zwei- bzw. Mehrkomponentenklebern, die in der Regel entweder erst an der zu
20 klebenden Stelle oder auch nur kurz vor dem eigentlichen Zeitpunkt miteinander gemischt bzw. in Kontakt gebracht werden.

Bei der Darreichung und Anwendung eines Fibrin-Gewebeklebers ist darauf zu achten, daß Fibrinogen und Thrombin erst direkt am Ort der Blutung zusammengebraucht werden, da die Gerinnung spontan ein-
25 setzt. Benachbarte Stellen sind aufgrund der sehr guten Haftwirkung dabei gut abzudecken. Voraussetzung für die Gerinnung ist die freie Beweglichkeit der einzelnen beteiligten Moleküle z.B. in Wasser. Praktisch wird dies in der Regel so gelöst, daß die beiden entscheidenden Komponenten Fibrinogen und Thrombin bis zur Applikation an der Wunde getrennt separiert werden und erst direkt an der Wunde in Kontakt
30 miteinander gebracht werden.
35

Die Komponenten müssen jeweils steril verpackt werden und in einer geeigneten Form und unter definierten Bedingungen so aufbewahrt werden, daß die Aktivität der einzelnen Proteine bzw. Enzyme durch die Lagerung nicht geschädigt wird. In der Regel wird dies so gelöst, daß die Proteinkonzentrate in gefriergetrockneter Form in Vials vorliegen. In dieser Form sind sie bei Kühlschrankbedingungen (4 bis 8 °C) für eine bestimmte Zeit und für eine kürzere Zeit auch bei Raumbedingungen (20 °C) lagerstabil. Gefriergetrocknet liegt das Konzentrat jedoch in fester, komprimierter und dadurch unbeweglicher Form, jedoch als löslicher Feststoff vor. Deshalb müssen die Proteinkonzentrate vor der Anwendung wieder vollständig in Lösung gebracht werden, um die gewünschte biochemische Reaktion starten zu können. Alternativ dazu können die Komponenten auch in tiefgefrorener, fester Form lagerstabil gehalten werden, die dann vor der Anwendung aufgetaut werden müssen und getrennt als Lösung zur Applikation kommen.

Die beiden Lösungen können dann jeweils über Injektionsspritzen z.B. im gleichen Volumenverhältnis zugegeben werden. Dabei ist die Fibrinogen-Lösung zuerst auf die Wunde aufzubringen und möglichst sofort mit der Thrombin-Lösung zu überschichten. Die zu klebenden Teile sind dann so lange zu fixieren, bis eine vorläufige Verfestigung eingetreten ist.

Weiterhin wird in der Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung von Mikropartikeln auf Fibrinogen- und Thombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Der damit verbundenen Wasserentzug setzt die Beweglichkeit der Proteinmoleküle soweit herab, daß die Gerinnung nicht spontan einsetzen kann. Die Mikropartikel sind alle kleiner 20 µm, bevorzugt kleiner 10 µm bzw. 2-5 µm, und sollen gut

löslich sein. Miteinander vermischt können diese Fibrinogen- und Thrombin-haltigen Mikropartikel zur Blutstillung eingesetzt werden. Ein Nachteil ist jedoch, daß es sich dabei um ein stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation praktisch nicht möglich ist.

Kennzeichen der Fibrinkleber humanen, tierischen oder auch rekombinanten Ursprungs sind die sofortige und vergleichsweise starke Adhäsion des gebildeten Fibrins an dem Ort der Aufbringung (z.B. Wunde, Gewebe), die sich im vernetzten Fibrin ausbildende Matrixstruktur und die selbständige, biologische Abbaubarkeit des Fibrins. Weiterhin zeichnen sich die natürlichen Komponenten dadurch aus, daß diese Komponenten bereits im menschlichen oder auch tierischen Organismus vorhanden sind und deshalb toxikologisch unbedenklich und gut verträglich sind.

Aufgrund dieser Kennzeichen (Adhäsion, Matrix-Struktur, Verträglichkeit und Abbaubarkeit) können Fibrinkleber bzw. Komponenten eines Fibrinklebers ein geeignetes Trägersystem für zusätzliche therapeutisch wirksame Substanzen sein. Da ein Fibrinkleber jedoch wie beschrieben nur als Lösung bzw. in 2 getrennten Lösungen appliziert werden kann, ist es problematisch, für wirkstoffhaltige Fibrinkleber-Formulierungen homogene freisetzungskontrollierende Matrix-Strukturen aufzubauen.

Aus einer Reihe von Veröffentlichungen sind Fibrinkleber als Träger für Wirkstoffe bereits bekannt. Neben dem Einsatz von Antibiotika zur Unterdrückung von lokalen Infektionen wurden auch Zytostatika Fibrinklebern zugegeben, um z.B. verbleibende Krebszellen nach der operativen Entfernung des Primärtumors lokal chemo-therapeutisch zu behandeln. Auch wurde

z.B. Zink in Fibrinkleber mit eingearbeitet, um so einen höheren Gehalt an Zink über einen längeren Zeitraum direkt in der Wunde zu erzielen und so eine verbesserte Wundheilung zu ermöglichen (US 6,651,982). Weiterhin wird auch in EP 804153A1 die Kombination eines Fibrinklebers mit einem therapeutischen Wirkstoff beschrieben, der z.B. nach der operativen Entfernung eines Tumors als radiotherapeutischer Wirkstoff eingesetzt werden kann.

Somit ist bekannt, daß Fibrinkleber als Trägersystem für therapeutische Wirkstoffe eingesetzt werden können. Durch geeignete Maßnahmen kann die Wirkstofffreisetzung so kontrolliert werden, daß die Freisetzung verzögert über einen bestimmten Zeitraum erfolgt. Die Freisetzung dieser Wirkstoffe aus dem Trägersystem Fibrinkleber variiert gemäß den Angaben in der wissenschaftlichen Literatur von 24 Stunden bis einigen Tagen; bei schwer löslichen Wirkstoffen kann die Freisetzung sogar bis zu 40 Tagen dauern. Demnach ist es möglich, mittels der Kombination eines Fibrinklebers mit therapeutisch wirksamen Substanzen auch eine verzögerte bzw. verlängerte Wirkstofffreisetzung mit einer langsamen, konstanten Wirkstoffaufnahme in den Blutkreislauf und dadurch eine konstante Blutspiegelkonzentration des Wirkstoffs zu erzielen.

Generell sind derartige Darreichungsformen unter dem Begriff Depotarzneiformen bekannt und Ziel zahlreicher Entwicklungen. Depotarzneiformen werden auch parenteral angewandt. Vorteilhaft ergibt sich dabei z.B., daß statt einer i.v. Dauerinfusion Patienten Depotarzneiformen mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden können, was für den Patienten eine erheblich höhere Selbständigkeit und Beweglichkeit bedeutet. Dies kann auch ermöglichen, durch eine ge-

zielte lokale Applikation und eine sich daraus ergebende lokale Wirkstofffreisetzung, z.B. hoch aktiver Substanzen, wie z.B. Zytostatika oder auch bestimmter Antibiotika, diese Stoffe gezielter und dadurch geringer dosiert einsetzen zu können, als wenn diese über den üblichen Weg der oralen Darreichung eine systemische, den gesamten Organismus betreffende Wirkung entwickeln. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß in der wissenschaftlichen Literatur gezeigt wird, daß Fibrinkleber sowohl für hydrophile als auch für lipophile Wirkstoffe ein gutes Potential als Trägersystem mit verzögertem Freisetzungsprofil besitzen.

Als parenterale Depotarzneiformen sind bekannt

- wässrige Suspensionen für schwerlösliche Wirkstoffe durch subkutane oder intramuskuläre Injektionen. Beispiel: Insulinpräparate (Wirkungsdauer 12-36 h). Kennzeichen ist das sehr aufwendige, aseptische Herstellungsverfahren für parenterale Suspensionen.
- ölige Lösungen, Suspensionen: Wirkstoff in Öl gelöst bzw. suspendiert, wodurch die Absorption des Wirkstoffs in der wässrigen Phase des Gewebes (und dadurch die therapeutische Wirkstofffreisetzung) bestimmt bzw. verlangsamt wird. Präparate zeigen sich teilweise durch eine sehr lange Wirkdauer aus (Wochen bis Monate).
- Emulsionen: Nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion verteilen sich die Emulsionen im Gewebe und werden dort absorbiert. Derartige Systeme sind derzeit noch durch ein hohes Maß an Unverträglichkeiten charakterisiert.

- Hochviskose Lösungen, Suspensionen, Hydrokolloide (Polyvidon, Cellulosederivate) insbesondere für Protein- und Peptidwirkstoffe (gleichzeitig Schutzkolloidwirkung und Suspensionsstabilisatoren).

- Einsatz partikulärer Vehikel - Mikropartikel, Liposomen, Implantate. Mikropartikel und Liposomen erscheinen makroskopisch als Suspension bzw. Dispersion. Implantate sind hingegen Festkörper und werden als solche angewandt. Erste Präparate dieser Art sind bereits in verschiedenen Ländern eingeführt. Neben den nichtabbaubaren Silicium-implantaten, die nach Freigabe des eingebetten Wirkstoffs durch einen kleinen chirurgischen Eingriff wieder entfernt werden müssen, haben partikuläre Vehikel den Vorteil, daß sie bioabbaubar sind und damit nach ihrer hydrolytischen Spaltung vom Organismus selbst vollständig aus dem Gewebe entfernt werden. Zu beachten ist, daß die entstehenden Abbauprodukte weder toxisch noch immungen oder karzinogen sein dürfen. Die am meisten verwendeten Polymere sind daher aus gewebeverträglichen Milchsäure- bzw. Glykolsäuremonomeren (PLGA) hergestellt. Es sind jedoch auch Mikropartikel aus Albumin in der Radiodiagnostik bekannt, die sich insbesondere aufgrund deren guter Verträglichkeit und Bioabbaubarkeit gut eignen. Ähnliches kann auch für partikuläre Vehikel aus Fibrinkleber-Komponenten gelten.

Den technischen Lösungen zur Darstellung parenteraler Depotarzneiformen mittels gelöster, suspendierter oder emulgierter Wirkstoffe in Wasser, Lösungsmittel oder Öl ist gemeinsam, daß es sich dabei stets um sehr aufwendige Herstellungsverfahren und vor allem auch um teilweise komplizierte Applikationen handelt,

deren pharmakologische Wirkung sich erst nach einer Reihe von (bio-)chemisch-physikalischen Absorptions-, Transport- bzw. Lösungsvorgängen im Organismus entfalten kann. Als Folge davon läßt sich die tatsächliche Bioverfügbarkeit nur eingeschränkt kontrollieren und verfolgen.

Eine vorteilhafte Entwicklung wäre es daher, für derartige (bisher flüssig zu verabreichende) Trägersysteme eine Darreichungsform zu finden, die durch eine definierte Matrix-Struktur, die während der Verabreichung für die Dauer der angestrebten Wirkstofffreisetzung konstant bleibt bzw. allmählich abgebaut wird, charakterisiert wird. Dies sind Eigenschaften, die z.B. bei bestimmten festen pharmazeutischen Darreichungsformen (wie Tabletten) bereits realisiert sind, die ein bestimmtes, retardiertes Freisetzungsverhalten z.B. im Magen-Darm-Trakt besitzen. Dies läßt sich nicht mit flüssigen Verabreichungen, wie diese für Fibrinkleber-Komponenten derzeit üblich sind, realisieren. Derartige, neue Darreichungsformen sollen verbesserte Depotarzneiformen sein.

Vorteilhaft erscheint dagegen der Einsatz partikulärer Vehikel, die u.U. direkt am Wirkort eingesetzt werden können, sofern diese dort geeignet fixiert werden können. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt dann z.B. über diffusionsgesteuerte Absorption im Gewebe oder am Wirkort. Die Applikation könnte dabei vorteilhaft z.B. als trockenes Pulver direkt erfolgen, ohne daß die Mikropartikel in einer Trägerflüssigkeit suspendiert werden. Die direkte trockene Applikation durch Injektion der trockenen Partikel kann z.B. mit Hilfe der PowderJect® Technologie ("needle free Injection") erfolgen. Geeignete Partikelgrößen für dieses Verfahren liegen zwischen 50 und 200 µm. Auch ist

es möglich, kleinere Partikel als Suspension zu injizieren oder größere Förmlinge mit einer dafür geeigneten, größeren Kanüle zu implantieren.

5 Hergestellt werden die Mikropartikel entweder durch Phasentrennverfahren oder durch Sprühtrocknung einer Polymer-Wirkstoff-Lösung bzw. -suspension. Es sind ebenfalls sterile oder zumindest aseptische Herstellungsbedingungen gefordert, die sehr anspruchsvoll sind. Umgangen werden diese Anforderung meist da-
10 durch, daß die Mikropartikel nach der Sprühtrocknung sterilisiert werden. Dieses Vorgehen läßt sich jedoch nur für z.B. synthetische Polymere, die durch den Sterilisationsprozeß nicht unerwünscht verändert werden, anwenden. Thermisch labile, biologische Polymere mit spezifischer Aktivität auf Proteinbasis, wie z.B. Fibrinkleber bzw. Fibrinogen, können durch eine der-
15 artige Behandlung u.U. denaturiert werden, wodurch diese Verfahren für diese Art von Polymere nicht in Frage kommt. Weiterhin sind sprühgetrocknete Partikel vor allem auch dadurch gekennzeichnet, daß die Partikelgrößen sehr klein sind (in der Regel $< 20 \mu\text{m}$) und dadurch leicht zum Stauben neigen und praktisch nicht rieselfähig sind, wodurch eine exakte Dosierung bzw. direkte Applikation des pulverförmigen Fest-
20 stoffs stark eingeschränkt wird.

In der wissenschaftlichen Literatur wird von Senderoff et al. bereits die Anwendung von Fibrinklebern als Trägersystem für therapeutisch wirksame Komponenten auf der Basis von Mikropartikeln beschrieben, wo-
30 bei dort die Systeme Fibrinkleber als Mikropartikel, Fibrinkleberpartikel mit Zuckercoating und Fibrinkleberstreifen mit dispergierten Wirkstoffpartikeln vorgeschlagen werden. Nach vorhergehender Emulgierung des Wirkstoffs, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und anschließender Verdampfung des Lö-
35

sungsmittels können Mikropartikel gewonnen werden. Insbesondere dann, wenn diese Herstellungsschritte unter aseptischen Bedingungen im industriellen Maßstab durchgeführt werden müssen, handelt es sich dadurch
5 um ein sehr aufwendiges Verfahren, welches aus industrieller Sicht als sehr problematisch zu bewerten ist.

Somit stellt sich die Aufgabe, feste Partikel in geeigneter Weise herzustellen, daß diese als Trägersysteme für therapeutisch wirksame Substanzen eingesetzt werden können, und auch gleichzeitig als Feststoff verabreicht werden können. Bei den das Trägersystem bildenden Komponenten handelt es sich im wesentlichen um bioabbaubare Blutplasmae Proteine, die
10 z.B. mindestens aus einer Fibrinkleber-Komponente bestehen können. Es können dafür aber auch andere Human- oder Tier-Proteine in Frage kommen, wie z.B. Albumin, welches sich dadurch auszeichnet, daß Albumin im Organismus bereits eine wichtige, biochemische
15 Transportfunktion besitzt und deshalb sowohl gut verträglich als auch abbaubar sind.

Erfinderisch wird dies dadurch gelöst, daß Partikel durch ein Granulationsverfahren in einer Wirbelschicht hergestellt werden, die z.B. die Komponenten
25 Fibrinogen und Thrombin enthalten. Vorgegangen wird dabei analog zu dem in der Deutschen Anmeldung 198 49 589.7 beschriebenen Verfahren bei dem entweder Mischgranulate enthaltend mindestens Fibrinogen und Thrombin oder auch Granulat-Mischungen, die eine Mischung
30 von Fibrinogen- und Thrombin-haltigen Granulaten darstellt mittels eines Wirbelschichtverfahrens hergestellt werden. Neben den Fibrinkleber-Komponenten können weiterhin mindestens eine oder auch mehrere zusätzliche therapeutische, pharmakologische Wirkstoffkomponente(n) so auf die Partikel bzw. die Gra-
35

nulate aufgetragen werden, daß diese dort ausreichend fixiert werden, um eine Applikation zusammen mit den Fibrinkleber-Komponenten zu ermöglichen. Dies kann bei Wirbelschichtanwendungen üblicherweise so erfolgen, daß der zusätzliche Wirkstoff zusammen mit mindestens einer der Fibrinkleber-Komponenten, bevorzugt mit Fibrinogen oder auch mit Thrombin gleichzeitig aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension versprüht wird oder auch daß der Wirkstoff anschließend auf das sowohl Fibrinogen- als auch Thrombinhaltige Granulat aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension aufgesprüht wird. Bei der ersten Variante kann der Wirkstoff z.B. direkt in das Granulatinere in die feste Fibrinkleber-Matrix eingebunden werden, wobei bei der zweiten Variante der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe auf der Partikel- bzw. Granulatoberfläche gebunden wird. Weiterhin sind die für Wirbelschichtverfahren bekannten zusätzlichen Prozeßoptionen wie Aufbringen eines (Schutz-)Coatings bestehend aus einem Lack oder auch aus einem Kolloid (Polyvidon oder Cellulosederivate) möglich. Diese Coatings können z.B. innerhalb des Granulates als Trennschichten oder nur als reines äußeres Coating auf der Oberfläche angebracht werden. Zweck dieser Coatings kann sein, daß dadurch ein Schutz z.B. des Wirkstoffs erzielt wird. (z.B. Coating mit Antioxidantien bei oxidationsempfindlichen Wirkstoffen) oder auch um die verzögerte Wirkstofffreisetzung noch zu verändern (verlängern). Zu beachten ist dabei jedoch, daß mögliche äußere Coatings vermutlich auch die adhäsive Wirkung des Fibrinklebers reduzieren oder unter Umständen auch verstärken können. Auch denkbar ist ein Coating aus Molekülen mit einer bestimmten Affinität zu bestimmten Geweben. Neben den Fibrinkleber-Komponenten als Trägerpolymer, können in analoger Verfahrensweise auch Granulate bzw. Pulver aus Albu-

min oder aus den erwähnten bioabbaubaren Proteinen hergestellt werden.

5 Auch hier gilt, daß für Produkte, die als Parenteralia eingesetzt werden, sehr strenge Herstellungsvorschriften zu beachten sind, insbesondere hinsichtlich der konsequenten Ausrichtung aller Verfahrens- bzw. prozeßtechnischen Maßnahmen auf höchste mikrobiologische Reinheit. Sowohl die keimfreie (aseptische) Abfüllung insbesondere bei temperaturempfindlichen
10 Zubereitungen, die nicht im Endbehälter sterilisiert werden können, als auch das Gebot niedriger Ausgangs-keimzahlen zwingen hier zur Anwendung optimaler Sauberkeit und entsprechend entwickelter (aseptischer) Produktionslinien.

15 Vorgeschlagen wird, gemäß Fig. 1 die prinzipiellen Herstellungsschritte zur Isolierung bzw. Gewinnung der Polymere (z.B. die Blutplasmafraktionen Fibrinogen und Thrombin) und der Wirkstoffe, sowie die Herstellung des Pulvers bzw. der Granulate bzw. der
20 Mikropellets und die Abfüllung der Granulate in die Endverpackung zu trennen. Dabei können je nach den Anforderungen die jeweils von den nationalen und internationalen Richtlinien (z.B. GMP-Richtlinien) geforderten Raumklassen (Reinraum Zone A bzw. Raumzone C/D) entsprechend eingehalten werden.
25

Für den Bereich der Granulat- bzw. Pulver- oder Pel-
letherstellung (Fig. 2) gilt -wie in der pharmazeutischen Produktion üblich -, daß der Produktions- und der Technikbereich räumlich klar, z.B. durch bauliche Maßnahmen 38, voneinander getrennt werden. Im
30 Technikbereich befinden sich die notwendigen technischen Zusatzeinrichtungen, die für das Betreiben der Anlage erforderlich sind. Dies kann im Bereich der Ansaugung von Frischluft 1, die Prozeßluftauf-

bereitung, inkl verschiedener Filterstufen, Heizung und Kühlung, 2, einen zusätzlichen Sterilfilter 3, ein sterilisierbares Doppelklappensystem 4 und im Bereich der Abluft wiederum ein sterilisierbares Doppelklappensystem 17, einen Sterilfilter 16 und den Ventilator 15 umfassen. Ebenso im Technikbereich angeordnet sind eine Umlauf-Reinigungsstation 5 zur CIP (Cleaning-In-Place)-Reinigung der Anlage und verschiedener Anlagenkomponenten sowie ein Reinstdampferzeuger 6 zur Bereitstellung von Sterildampf zur Sterilisierung der Anlage, der Reinigungsanlage und weiterer im Detail noch zu spezifizierender Komponenten. Über die Reinigungsstation 5 kann die Anlage gemäß einem festzulegenden Reinigungsprogramm (Paarameter sind Art des bzw. der Reinigungsmittel, Reinigungszeiten, Temperaturen und Menge der Reinigungsmittel bzw. des zum Spülen bzw. Nachspülen verwendeten Wassers) gereinigt werden. Über ein Rohrleitungssystem werden an der Anlage und im Rohrleitungssystem verschiedene Reinigungsdüsen angefahren. Gleiches gilt für den Vorgang der Sterilisierung, bei dem sowohl die Anlage als auch verschiedene Positionen im Rohrleitungssystem mit Sattdampf beaufschlagt werden. Die Sterilisierung erfolgt gemäß einer einzustellenden Rezeptur nach entsprechenden Autoklavierbedingungen: nach dem Aufheizen der Anlage bis auf die gewünschte Sterilisationstemperatur (z.B. 121 °C und 3 bar Sattdampfdruck), wird eine bestimmte Haltezeit die gesamte Anlage und die zu sterilisierende Peripherie, z.B. 20 Minuten, eingehalten. Nach dem Abkühlen der Anlage auf z.B. Raumtemperatur oder einer höheren Prozeßtemperatur steht die dann sterilisierte Anlage für einen neuen Prozeß zur Verfügung, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Anlage nicht geöffnet werden darf. Der Anlagenturm 9 besitzt neben speziellen CIP-fähigen Metallfiltern 20 weitere

spezifische, CIP-fähige Konstruktionsdetails, wie
z.B. spezielle, nicht dargestellte Aseptik-O-Ringe,
und geeignete, kontaminationsfreie Andocksyste 18,
19 für etwaige Vorlagebehälter 13 und Produktauffang-
5 behälter 11, die ihrerseits allein z.B. dampfsterili-
sierbar sind. Die Behälterwand der Anlage ist als
Doppelmantel 7, zum Beheizen und Kühlen, sowie u.U.
mit einer zusätzlichen Isolierung 8 ausgeführt. Die
Wirkstoff- bzw. Polymer-haltige Lösung oder Suspen-
10 sion wird über eine Pumpe 12, z.B. eine Schlauchpumpe,
aus einem geschlossenen Vorlagebehälter 10, der aus
der Wirkstoff- bzw. Polyymerherstellung kommt, in die
Anlage eingesprüht. Denkbar ist auch, daß der Vor-
lagebehälter 10 im Bereich der Poymer- bzw. Wirstoff-
15 herstellung stehen bleibt und über ein geeignetes
Schlauch- bzw. Rohrleitungssystem mit der Sprühpumpe
12 verbunden wird. Die Bedienung der Anlage und der
Peripherieeinrichtungen erfolgt über ein Bedientermi-
nal 14, welches sowohl im Produktionsbereich als auch
20 außerhalb des Produktionsbereiches installiert werden
kann. Alternativ zu der beschriebenen offenen Her-
stellungsweise, bei der Frischluft über mehrere Fil-
terstufen durch die Anlage gezogen wird und nach ent-
sprechender Behandlung der Abluft wieder der Umgebung
25 zugeführt wird, ist eine geschlossene Betriebsweise,
bei der die Zuluft- und die Abluftseite mittels eines
Kreislaufs verbunden sind, möglich.

Die Abfüllung der Granulate bzw. der Pellets erfolgt
wiederum in einem eigenen Bereich. Dieser Bereich
30 kann z.B. in Isolatorotechnik (Fig. 3) derart ausge-
führt sein, daß der Produktauffangbehälter 11 ge-
schlossen nach erfolgter Granulatherstellung an eine
geeignete Isolator-Abfülleinheit 21 angedockt wird.
Nach Öffnen der kontaminationsfreien Klappe 39 wird
35 das Produkt in einem speziellen Bereich gesiebt 22

und u.U. gemischt 23. Bevor es in der eigentlichen Abfülleinheit 24 dann in die Einzelgebinde 32 dosiert wird, werden Muster gezogen und im Rahmen der vorgeschriebenen In-Prozeß-Kontrolle analysiert 28. Nachdem die Einzelgebinde 32 befüllt sind, werden die Behälter verschlossen 26 und verlassen so die Abfülleinheit und werden dann den nachfolgenden Produktionseinheiten, wie In-Prozeß-Kontrollen im Rahmen der Qualitätssicherung und -kontrolle und letztendlich der Verpackung bzw. Konfektionierung 27 zugeführt. In ähnlicher Weise werden der Abfülleinheit 24 die leeren Primärpackmittel 29, nachdem diese eine Wasch- und Spüleinrichtung 30 durchlaufen und in einem Sterilisationstunnel 31 sterilisiert werden, zugeführt. Innerhalb der Isolator-Abfülleinheit herrschen in den jeweiligen Behandlungsschritten mit offenem Produktehandling 33, 34, 35, 36 und 37 Reinraumbedingungen (d.h. Überdruck gegenüber der Umgebung, Partikelklasse 100 und Strömungsverhältnisse gemäß Laminar-Flow). Weiterhin besteht zwischen diesen Zonen 33, 34, 35, 36 und 37 ein definiertes Druckgefälle, so daß es zu keiner Kreuz-Kontamination kommen kann. Bei entsprechender baulichen Konzeption ist es auch möglich, auf die Übertragung des Produktes mittels des Auffangbehälters 11 zu verzichten. Dies sieht dann so aus, daß in einer mehrgeschößigen, vertikalen Anordnung die Abfülleinheit direkt unter dem Anlagenturm der Granulatherstellung angebracht wird. Auch muß jedoch dann die Granulatherstellung von der Abfülleinheit durch bauliche Maßnahmen getrennt werden.

Mögliche Formulierungen können sein:

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die Fibrinkleberkomponenten und Wirkstoffen, die sowohl

hydrophile, amphiphile oder auch lipophile Eigenschaften haben können. Die Wirkstofffreisetzung kann dabei auch durch aus dem Stand der Technik bekannte Formulierungszusatzstoffe beeinflusst werden. Weiterhin können Hilfsstoffe wie z.B. Lecithine (Ei- oder Sojalecithin) oder auch Tween zur Verbesserung der Benetzbarkeit den Partikeln bzw. den Granulaten zugemischt werden. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 µm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 µm oder auch von 200 bis 500 µm liegen.

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die eingebunden z.B. Polymer-Mikropartikel mit zusätzlichen Wirkstoffen enthalten. Bei den Polymeren kann es sich auch um nicht Fibrinogen- bzw. Thrombinhaltige Polymere synthetischen Ursprungs, die jedoch ebenfalls biologisch abbaubar sind, handeln. Als Beispiel sind zu nennen Polymere aus Milchsäure/Glycolsäure (PLGA) oder Polyanhydride oder Polyorthoester oder andere gemäß dem Stand der Technik bekannte und geeignete Polymere. Es können jedoch auch Polymere auf Proteinbasis, wie z.B. Albumin, sein. Auch geeignet sind synthetische Polymere, die als synthetischer Fibrinkleber eingesetzt werden, wie z.B. Poly-Octylcyanoacrylat. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 µm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 µm oder auch von 200 bis 500 µm liegen.

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die sich jeweils aus einem inneren Kern und einer äußeren Schicht zusammensetzen. Bei der äußeren Schicht handelt es sich um Fibrinkleber-Komponenten, um eine ausreichende Fixierung der Partikel bzw. der

Granulate im Gewebe zu gewährleisten. Der innere Kern kann dagegen auch aus inerten, üblichen Hilfsstoffen, wie z.B. Kohlenhydrate (Lactose, Mannitol, etc.) gebildet werden. Durch entsprechende Auswahl der Hilfsstoffe bzw. durch entsprechende galenische Formulierung kann dann die Löslichkeit des Kern so beeinflusst werden, daß dieser z.B. nur schwer löslich ist und dadurch auch eine verzögerte bzw. verlängerte Freisetzung von Wirkstoffen bewirkt. Sowohl in die äußere Schicht als auch in den inneren Kern kann der zusätzliche Wirkstoff bzw. können die Wirkstoffe eingebunden sein. In Frage kommen dafür z.B. quervernetzte Polymere, z.B. Cellulosederivate, die z.B. bei Matrix-Tabletten zum Einsatz kommen. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 µm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 µm oder auch von 200 bis 500 µm liegen.

- Festkörper, die durch Verpressen der Partikel- bzw. der Granulatmischung zu Tabletten oder auch durch Komprimieren zu Komprimaten (z.B. Walzenkompaktierung mit anschließender Siebung (= Kalibrierung) zur Einstellung definierter Größen oder auch Brikettierung) hergestellt werden können. Dadurch ergeben sich weitere Freiheitsgrade für die galenische Formulierung, wodurch sich zusätzlich die Freisetzung verändern kann aber auch neue Applikationsformen möglich sein werden. Gemäß dem Stand der Technik sind z.B. folgende Modifikationen denkbar: Mantel-Kern-Tabletten, Matrixtabletten, Oros-Tabletten, Komponenten, die die Freisetzung steuern, Tablettengröße und -form. Mittels Kompaktoren lassen sich dagegen z.B. längliche, dünne Streifen aus dem Pulver bzw. dem Granulat herstel-

len, die wiederum direkt in eine Körperöffnung oder einen Schnitt nach chirurgischen Eingriffen flächig eingelegt werden könnte. Sowohl mittels Tabletten als auch mittels Extrudaten lassen sich definierte und gezielte Matrix-Strukturen der Fibrinkleber-Komponenten und der Wirkstoffkomponenten aufbauen. Auch denkbar sind z.B. zusätzliche stabilisierende, netzartige Gewebestrukturen, die entweder zusätzlich zusammen mit den Tabletten oder mit den Komprimaten appliziert werden können, wodurch der Einsatz zur Wundheilung bei chronischen Erkrankungen gegeben ist. Dadurch sind Anwendungen für den Gewebeersatz, z.B. Haut, möglich.

- kompakte, homogene Mikropellets mit einem mittleren Partikeldurchmesser von rund 50 μm . Dabei kann es sich um bioabbaubare, auch nicht Fibrinogen- oder Thrombin-haltige Mikropellets (z.B. Albumin, PLGA) handeln, die auf der äußeren Oberfläche mit einer Fibrinkleber-Komponenten-Schicht überzogen werden. Dadurch werden die bekannt guten Adhäsionseigenschaften des Fibrinklebers ausgenutzt. In dem inneren bioabbaubaren Polymer-Kern ist zusätzlich noch mindestens eine oder auch mehrere therapeutisch wirksame Substanz eingebaut. Vorteil ist, daß dadurch die Mikropellets besser lokal verabreicht werden und auch fixiert werden können. Auch können die Schichten einen unterschiedlichen zeitlichen Ablauf der Bioabbaubarkeit haben.
- kompakte, homogene Mikropellets mit einem mittleren Partikeldurchmesser von rund 50 μm , die aus einem Kern von Fibrinkleber-Komponenten bestehen und in die schwer-lösliche Wirkstoffe eingelagert sind.

- 5 - Poröse keramische Granulate oder Granulate aus
Werkstoffen für den Knochenersatz, wie z.B. Calci-
umphosphate, die mit Blutplasmaeaproteinen beschich-
tet sind und wobei diese beschichteten Granulate
zu einem Festkörper verpreßt werden. Dieser Fest-
körper kann dann als Knochenersatz eingesetzt wer-
den. Hierbei ist es auch möglich, die Granulate
noch mit Wirkstoffen wie Antibiotika oder Wachs-
tumsfaktoren, wie z.B. BMP oder TGF-B-Type zu ver-
setzen. Ein Beispiel für BMP ist Collagen. Dies
kann so durchgeführt werden, daß in einem 1.
Schrift die keramischen Granulate mit einer 1. fi-
brinogenhaltigen Schicht beschichtet werden. In
einem 2. Schritt wird dann Thrombin mit z.B.
Wachstumsfaktoren in die Wirbelschicht aufgetra-
gen. Dies kann gemäß der DE 198 49 589 C1 erfol-
gen. Auf den Offenbarungsgehalt wird Bezug genom-
men.
- 20 Applikationsmöglichkeiten des Fibrinklebers als Trä-
gersystem sind:
- 25 - Topische Anwendung in gleicher Weise wie herköm-
mlicher Fibrinkleber zur Blutstillung bei Wunden,
chirurgischen Eingriffen, offenen Körperhöhlen
oder über mucosale Membranen, z.B. Mund, Nase, Ko-
lon oder Vagina, für lokale oder systemische Ap-
plikation.
- 30 - Anwendung als parenterale Depotarzneiform in Ver-
bindung mit den Eigenschaften der Verträglichkeit,
Adhäsivität, Bioabbaubarkeit in der Form als Pul-
ver bzw. als Granulatmischung oder auch Mikropel-
lets, ohne daß diese vor der Applikation gelöst
oder suspendiert werden (z.B. mittels spezieller,

Ject® Injektion, d.h. needle-free Injektion von Feststoffen).

- 5 - Anwendung als parenterale Depotarzneiform in Verbindung mit den Eigenschaften der Verträglichkeit, Adhäsivität, Bioabbaubarkeit als Mikropellets-Suspension bzw. einer Trägerflüssigkeit als Dispersion. In Frage kommen dafür z.B. ölige Suspensionen (Tri-Glyceride, Sesamöl). Um ein vorzeitiges Koagulieren der suspendierten Mikropellets vor
10 bzw. bei der Injektion zu verhindern, können der Suspension Antikoagulationen (z.B. tri-Natrium-Citrat) zugegeben werden. Bei den Polymeren auf der Basis der Fibrinkleber-Komponenten muß besonders auf die üblichen Probleme der derzeit verfügbaren Systeme für Fibrinkleber geachtet werden (= 15 spontane Gerinnung durch vorzeitiger Kontakt der aktiven Komponenten Fibrinogen und Thrombin muß verhindert werden => aufwendige Vorbereitung, etc. siehe die DE 198 49 589.7 C1.
- 20 - Anwendung als Trägersystem für therapeutische Wirkstoffe über die nicht-parenterale Verabreichung (z.B. orale, topische, rektale oder vaginale Applikation).
- transdermale Applikation (Pflaster).
- 25 - Anwendung als Implantat, z.B. als Knocheneratz oder als Gewebe.

30 Bevorzugt kann das Verfahren zur Herstellung von Pulver oder Granulaten so ausgeführt werden, daß das Fluidisationsgas durch die Wirbelschichtkammer von unten nach oben geführt wird und die zu trocknende Flüssigkeit (Lösung oder Suspension) von oben (Top-Spray), von unten (Bottom-Spray) oder auch seitlich (Rotor-Wirbelschicht) über ein Sprühsystem einge-

sprüht wird. Das Fluidisationsgas hat gleichzeitig die Aufgabe, in der Wirbelkammer vorliegendes Produkt zu verwirbeln, die zum Verdunsten der Sprühflüssigkeit (Wasser oder organisches Lösungsmittel) benötigte Wärme dem Sprühstrahl oder dem feuchten Produkt zuzuführen und gleichzeitig die verdunstete Flüssigkeitsmenge aufzunehmen und abzutransportieren. Der Austrag des getrockneten Produktes wird einerseits durch die Wahl einer geeigneten Fluidisationsgeschwindigkeit (kleiner als die rechnerisch und experimentell ermittelbare sog. Austraggeschwindigkeit für das Produkt), andererseits auch durch einen im oberen Bereich der Wirbelkammer vorhandenen und regelmäßig abreinigbaren Produktrückhaltefilter oder auch durch einen anderen aus dem Stand der Technik bekannten Produktabscheider (wie z.B. ein Zyklonabscheider) verhindert.

Die im Sprühkegel fein zerstäubten Flüssigkeitströpfchen treffen dabei auf das aufgewirbelte pulverige Trägermaterial und trocknen dort aufgrund der für Wirbelschichtverfahren idealen Wärme- und Stoffübergangsverhältnisse, die im wesentlichen eine Folge der sehr großen spezifischen Partikeloberflächen des verwirbelten Produktes sind. Während des Sprühens kommt es z.B. aufgrund der im Partikel langsam zunehmenden Produktfeuchte zur Ausbildung von Agglomeraten oder Granulaten und dadurch zu einer Zunahme der Partikelgröße.

Bei der Wahl der Prozeßbedingungen muß für thermisch labile Produkte (Polymere bzw. Wirkstoffe) primär darauf geachtet werden, daß diese durch hohe Temperaturen nicht geschädigt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn native Polymere auf Proteinbasis verarbeitet werden, besonders für die nativen Fibrinkleber-Komponenten (vorallem für Fibrinogen). Geeignete

Zulufttemperaturen liegen z.B. zwischen 15 und 100 °C für die Produkttemperatur bevorzugt jedoch kleiner 37 °C (dies gilt besonders für Fibrinogen). Bei Albumin können dagegen auch Produkttemperaturen z.B. bis zu 50 °C möglich werden, ohne daß es zu einer Denaturierung des Albumins kommt. Berücksichtigt werden muß dabei, daß eine mögliche Inaktivierung immer im Zusammenhang mit einer bestimmten Feuchte betrachtet werden muß, d.h. die Temperaturstabilität nimmt mit abnehmender Produktfeuchte im Feststoff zu, so daß gegen Ende der Trocknung auch höhere Temperaturen akzeptabel sein können.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung eines Prozesses ist die sog. Ausbeute oder auch Wiederfindungsrate der eingesprühten Substanz auf dem Trägermaterial. Ziel ist natürlich, nahezu 100 % der über die Sprühflüssigkeit eingebrachten Substanz auf dem Träger oder in der Wirbelkammer wiederzufinden. Auch hier gilt, daß die Parameter (z.B. Fluidisationsgeschwindigkeit, Menge Produktvorlage, Position der Spühdüse, Apparategröße- und geometrien) gemäß dem bekannten Stand der Technik der Wirbelschichttechnik geeignet ausgewählt und über Versuche angepaßt werden müssen und können.

Die Trocknung muß bis zu einer Restfeuchte erfolgen, die so klein ist, daß je nach den gewählten Lagerbedingungen keine unerwünschten molekularen Änderungen der Polymere beobachtet werden oder daß es bereits zu einem merklichen Wirkstoffververlust kommt. Für die Polymermatrix auf der Basis der Fibrinkleber-Komponenten muß die Restfeuchte so gering sein, daß die Gerinnungsreaktion nicht spontan abläuft. Geeignete Lagerbedingungen können sein: Kühl Lagerung bei 4 bis 8 °C oder Raumbedingungen (20 °C). Das Granulat kann zusätzlich in einer schützenden Atmosphäre (z.B.

Stickstoff oder Kohlendioxid) und z.B. unter Lichtausschluß eingeschlossen sein. Mögliche Restfeuchten können dann z.B. zwischen 0,1 - 5 % Wassergehalt liegen.

5 Homogene, wirkstoffhaltige Mikropellets, deren Polymere mittels Fibrinkleber-Komponenten oder anderer bioabbaubarer Protein oder auch mittels bioabbaubarer Polymere, wie z.B. Milchsäure/Glykolsäure-Polymere, gebildet werden, können dagegen bevorzugt auch durch
10 direktes Einsprühen aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension in eine leere Anlage erzeugt werden. Dabei werden in der Anlage in-situ Granulatkeime bzw. fein verteilte Partikel erzeugt, die als Starterkerne für eine weitere Granulation dienen können.
15 Die dafür zu verwendende Anlage kann z.B. ein Sprühturm oder auch eine Wirbelschichtanlage mit ausreichend freier Flugstrecke für die versprühten Flüssigkeitströpfchen sein. Bei Einhaltung geeigneter Prozeßbedingungen können die versprühten Flüssigkeitströpfchen entsprechend den Verhältnissen eines
20 Sprühtrockners (jedoch mit reduzierten Trocknungstemperaturen) in einer Wirbelschichtanlage getrocknet werden, bevor sie z.B. im noch feuchten Zustand die Behälterwand berühren und dort kleben bleiben. Diese
25 so erzeugten feinen Partikel werden durch das Fluidisationsgas in Bewegung und in der Schwebe gehalten und kommen so mit dem Sprühnebel der weiterhin eingesprühten Flüssigkeit in Kontakt und beginnen dann zu granulieren. Auf diese Weise kann, insbesondere durch
30 sehr vorsichtige Fahrweise des Prozesses während des Anfahrens des Prozesses, in der ursprünglich leeren Anlage ein definiertes Granulatwachstum generiert werden. Dies kann z.B. durch Zugabe bekannter Bindemittel unterstützt werden. Durch Kombination mit einem
35 klassierenden Granulataustrag (z.B. über einen

Zick-Zack-Sichter und klassierendem Luftstrom) besteht die Möglichkeit, Granulat mit einer definierten Partikelgröße in der Anlage zu erzeugen und den Prozeß sogar in einer kontinuierlichen oder quasi-kontinuierlichen Fahrweise zu betreiben. Das hier beschriebene Verfahren basiert im wesentlichen auf dem Europäischen Patent EP 85103501.4.

Damit lassen sich die folgenden physikalischen Produkteigenschaften erzielen:

- Partikeldichte: 250 - 2000 g / ml, bevorzugt 500 - 1500 g / ml
- Partikelgrößen: 20 - 1000 µm, bevorzugt 50 - 500 µm oder 30 - 350 µm
- Partikelgrößenverteilung: z.B. Über- bzw. Unterkorn +/- 50 % von der mittleren Korngröße, bevorzugt +/- 25 % der mittleren Korngröße
- Wirkstoffgehalt: 0,1 - 100 %
- Produkteigenschaften: staubfrei, rund, schalenförmiger Partikelaufbau, vergleichsweise hohe Dichte, keine inerten Kerne, kein Abrieb.

Die verwendeten therapeutischen Wirkstoffe können den folgenden Wirkstoffklassen zugeordnet werden:

Human-Anwendungen:

- Antibiotika
- Cortico-Steroide
- Antimykotika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Steroidhormone

- Krebshemmende Hormone
 - Substanzen, die die Wundheilung fördern
 - Zytostatika
 - Immunmodulatoren
 - 5 - Narkotika, Analgetika
 - Peptidhormone (Supstitutionstheapie)
 - Antirheumatika
-
- Impfstoffe, Antikörper
 - Monoklonale Antikörper
 - 10 - Aminosäuresequenzen (DNA, Peptide, Proteine) =>
Gentherapie
 - Biologische Zellen (Gentherapie)
 - Biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -
zellen (Tissue growth factors)

15

Tiermedizin:

- Hormone
- Antibiotika
- 20 - Insektizide, Anthelminika
- Impfstoffe, Antikörper

Patentansprüche

5

1. Bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung enthaltend ein Trägersystem aus mittels Wirbelschichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaften getrockneter bioabbaubarer Blutplasmae Proteine und einen als Depot zu applizierenden Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination.
10
2. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasma Protein ausgewählt ist aus Thrombin und Fibrinogen, Albumin oder deren Mischungen.
15
3. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem in Form eines mikroporösen Granulates mit einer Korngröße von 20 bis 500 µm vorliegt.
20
4. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem ein Festkörper ist, der durch Verpressen der Granulate hergestellt worden ist.
25
5. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Granulatmischung von Partikeln des Trägersystems und des als De-
30

pot zu applizierenden Wirkstoffes oder einer
Wirkstoffkombination hiervon vorliegt.

- 5 6. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie in Form eines Mischgranulats
des bioabbaubaren Blutplasma Proteins und des
Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkombination hiervon
vorliegt.
- 10
- 15 7. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie aus Mischungen von Partikeln
bzw. Granulaten besteht, die aus einem inneren
Kern und einer äußeren Schicht gebildet sind,
wobei die äußere Schicht aus Blutplasma Proteinen
gebildet worden ist und der innere Kern aus ei-
nem inerten Hilfsstoff besteht.
- 20 8. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß der innere Kern aus
Kohlenhydraten, insbesondere Laktose oder Manni-
tol gebildet worden ist.
- 25 9. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie in Form von kompakten homoge-
nen Mikropellets mit einem mittleren Partikel-
durchmesser von 35 bis 500 µm, bevorzugt 50 bis
30 150 µm, vorliegt.

- 5 10. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
 einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß sie aus miteinander zu einem Form-
 körper verpreßten Keramikgranulaten und/oder
 Calciumphosphaten besteht, die mit einem Blut-
 plasma protein beschichtet worden sind.
- 10 11. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 10,
 dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasma pro-
 tein Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren ent-
 hält.
- 15 12. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
 einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoff-
 kombination ausgewählt ist aus Antibiotika, Cor-
 ticosteroide, Antimykotika, Neuroleptika, Antie-
 pileptika, Steroidhormone, krebshemmende Hormo-
20 ne, Substanzen, die die Wundheilung fördern,
 Zytostatika, Immunomodulatoren, Narkotika, Anal-
 getika, Peptidhormone (Substitutionstherapie),
 Antirheumatika, Impfstoffe, Antikörper, monoklo-
 nale Antikörper, Aminosäuresequenzen (DNA, Pep-
25 tide, Proteine), Gentherapie, biologische Zel-
 len, Biotechnologisch hergestellte Wachstumsfak-
 toren, -zellen.
- 30 13. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
 einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-

zeichnet, daß sie für die topische Anwendung eingesetzt wird.

- 5 14. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die parenterale Anwendung eingesetzt wird.
- 10 15. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die transdermale Anwendung (Pflaster) eingesetzt wird.
- 15 16. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet daß sie als Implantate, wie Knochenersatz, eingesetzt werden.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung der Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Blutplasmaprotein in Form einer Lösung und/oder Suspension in eine Wirbelschichtanlage eingesprüht und unter Erhalt der Eigenschaften schonend getrocknet wird.



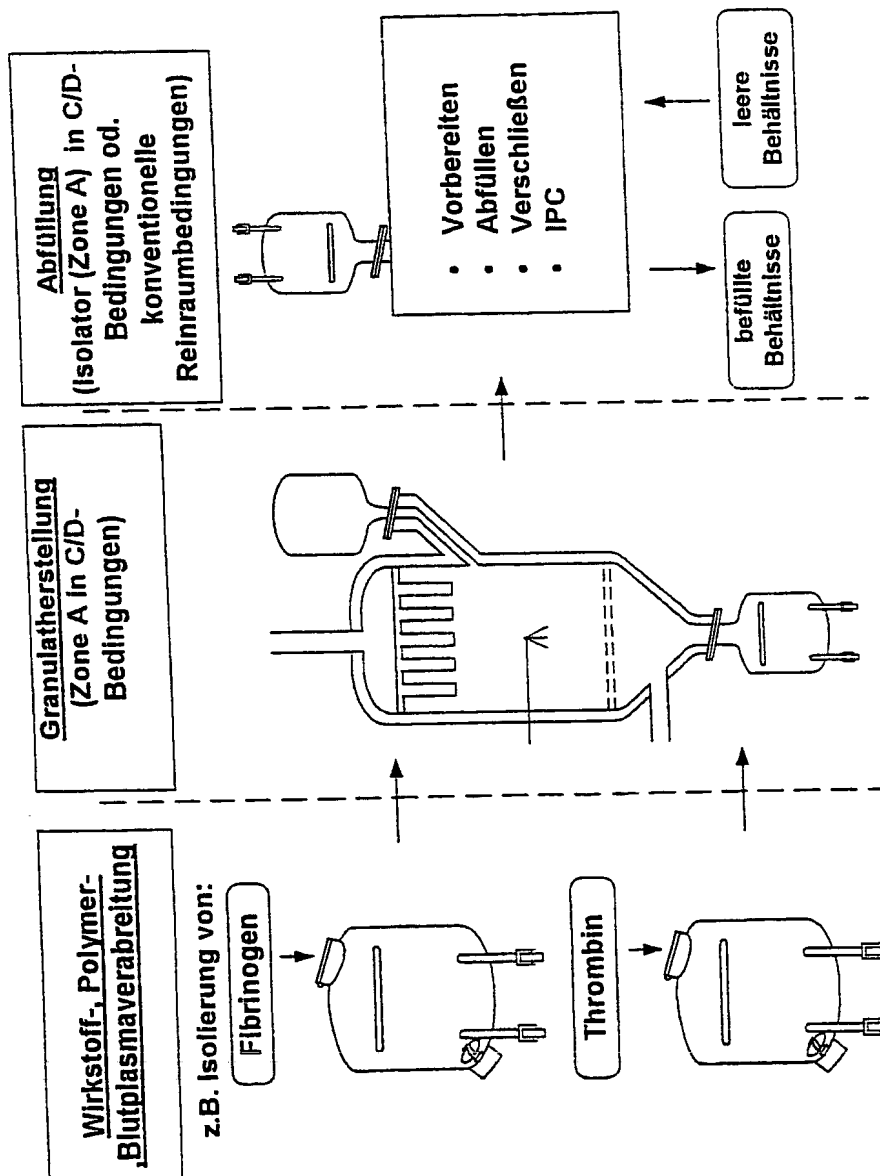


Fig. 1



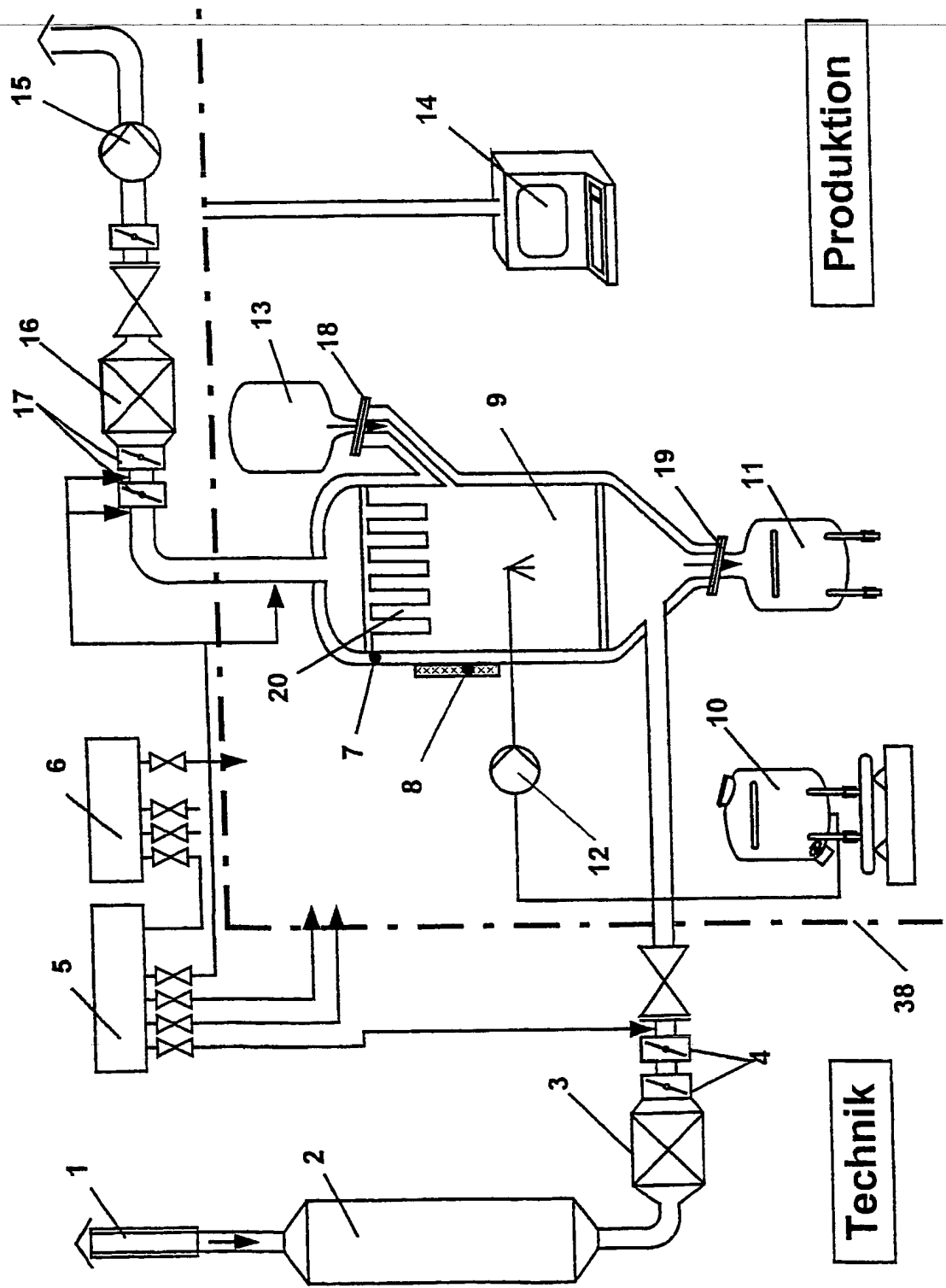


Fig. 2



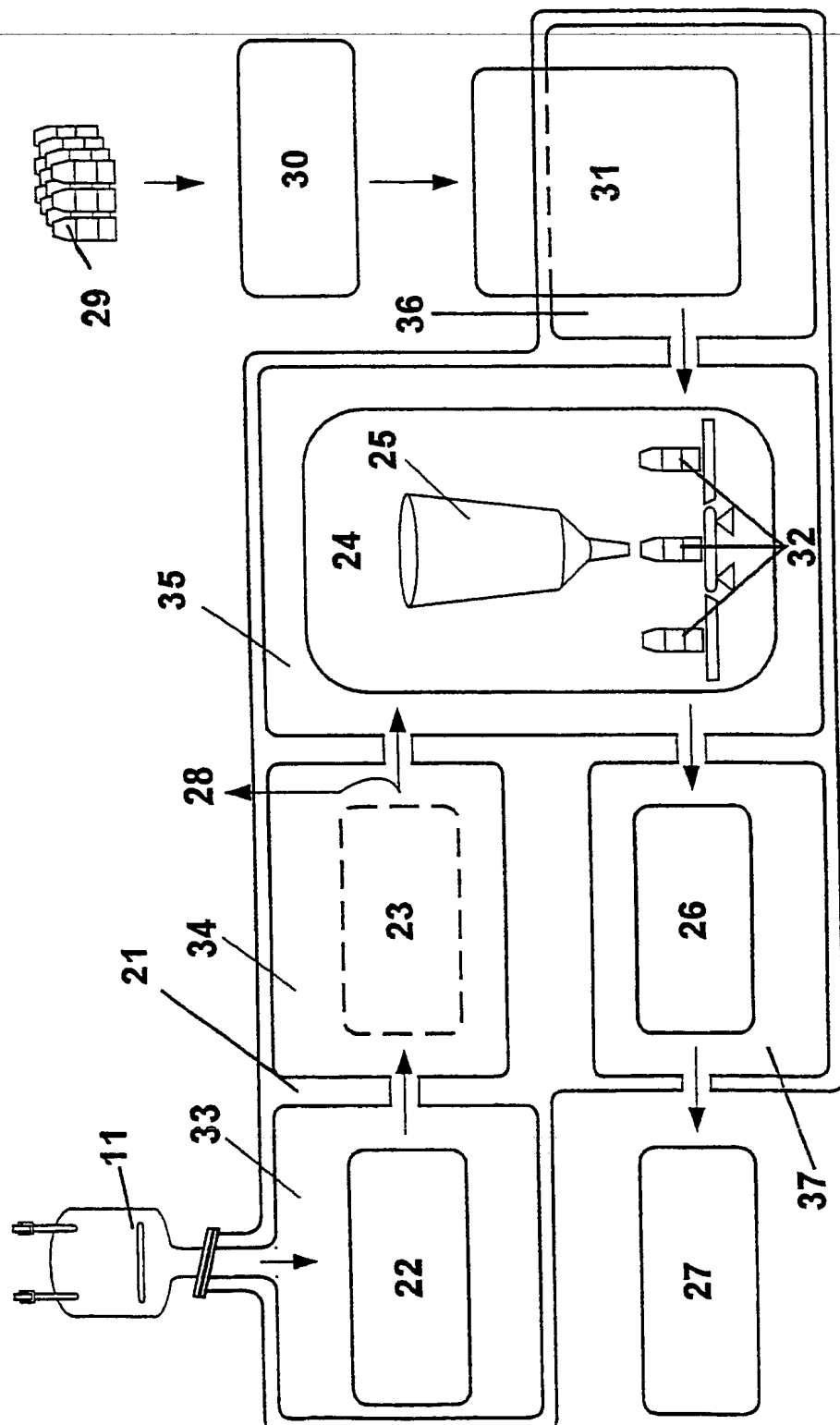


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. International Application No

PCT/EP 00/09558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44015 A (ANDARIS LTD) 27 November 1997 (1997-11-27) cited in the application page 3, line 9 - line 25 page 4, line 1 - line 8 page 6, line 5 - line 13 example claims 1,5,9,10 ---	1-3,5,6, 12-16
X	EP 0 576 675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 5 January 1994 (1994-01-05) page 2, line 36 - line 49 page 2, line 50 - line 55 page 3, line 12 - line 33 example 3 --- -/--	1-3,6-9, 11-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2001

Date of mailing of the international search report

26/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09558

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST) 17 October 1996 (1996-10-17) example 7 ---	1,2,6, 12-16
X	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) examples 9,10 ---	1,2,6, 11-16
A	DE 44 41 167 C (GLATT GMBH ; FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 14 March 1996 (1996-03-14) claim 1 ---	1,17
P,X	DE 198 49 589 C (GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application column 3, line 24 - line 37 column 5, line 24 - line 53 claims -----	1-9, 12-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ir. International Application No

PCT/EP 00/09558

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9744015	A	27-11-1997	US 6113948 A	05-09-2000
			AU 702955 B	11-03-1999
			AU 2783797 A	09-12-1997
			EP 0914096 A	12-05-1999
			JP 2000511169 T	29-08-2000
			NO 985340 A	18-01-1999
EP 0576675	A	05-01-1994	WO 9216191 A	01-10-1992
			US 5654009 A	05-08-1997
WO 9632149	A	17-10-1996	AU 2369599 A	08-07-1999
			AU 703491 B	25-03-1999
			AU 5482596 A	30-10-1996
			AU 702150 B	18-02-1999
			AU 5482796 A	30-10-1996
			BR 9609497 A	02-03-1999
			CA 2218116 A	17-10-1996
			CA 2218208 A	17-10-1996
			EP 0866726 A	30-09-1998
			EP 0825885 A	04-03-1998
			JP 10509738 T	22-09-1998
			JP 11503731 T	30-03-1999
			WO 9632152 A	17-10-1996
			US 5780014 A	14-07-1998
			US 6051256 A	18-04-2000
			US 6019968 A	01-02-2000
WO 9831346	A	23-07-1998	US 5855913 A	05-01-1999
			EP 0954282 A	10-11-1999
			US 5985309 A	16-11-1999
DE 4441167	C	14-03-1996	AT 189859 T	15-03-2000
			WO 9615849 A	30-05-1996
			DE 59507852 D	30-03-2000
			DK 792188 T	13-06-2000
			EP 0792188 A	03-09-1997
			JP 10509153 T	08-09-1998
DE 19849589	C	15-06-2000	AU 6342899 A	15-05-2000
			WO 0024436 A	04-05-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 44015 A (ANDARIS LTD) 27. November 1997 (1997-11-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 9 - Zeile 25 Seite 4, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 6, Zeile 5 - Zeile 13 Beispiel Ansprüche 1,5,9,10 ---	1-3,5,6, 12-16
X	EP 0 576 675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 5. Januar 1994 (1994-01-05) Seite 2, Zeile 36 - Zeile 49 Seite 2, Zeile 50 - Zeile 55 Seite 3, Zeile 12 - Zeile 33 Beispiel 3 --- -/--	1-3,6-9, 11-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) Beispiel 7 ---	1,2,6, 12-16
X	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Beispiele 9,10 ---	1,2,6, 11-16
A	DE 44 41 167 C (GLATT GMBH ;FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 14. März 1996 (1996-03-14) Anspruch 1 ---	1,17
P,X	DE 198 49 589 C (GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH) 15. Juni 2000 (2000-06-15) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 24 - Zeile 37 Spalte 5, Zeile 24 - Zeile 53 Ansprüche -----	1-9, 12-17

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09558

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9744015 A	27-11-1997	US 6113948 A AU 702955 B AU 2783797 A EP 0914096 A JP 2000511169 T NO 985340 A	05-09-2000 11-03-1999 09-12-1997 12-05-1999 29-08-2000 18-01-1999
EP 0576675 A	05-01-1994	WO 9216191 A US 5654009 A	01-10-1992 05-08-1997
WO 9632149 A	17-10-1996	AU 2369599 A AU 703491 B AU 5482596 A AU 702150 B AU 5482796 A BR 9609497 A CA 2218116 A CA 2218208 A EP 0866726 A EP 0825885 A JP 10509738 T JP 11503731 T WO 9632152 A US 5780014 A US 6051256 A US 6019968 A	08-07-1999 25-03-1999 30-10-1996 18-02-1999 30-10-1996 02-03-1999 17-10-1996 17-10-1996 30-09-1998 04-03-1998 22-09-1998 30-03-1999 17-10-1996 14-07-1998 18-04-2000 01-02-2000
WO 9831346 A	23-07-1998	US 5855913 A EP 0954282 A US 5985309 A	05-01-1999 10-11-1999 16-11-1999
DE 4441167 C	14-03-1996	AT 189859 T WO 9615849 A DE 59507852 D DK 792188 T EP 0792188 A JP 10509153 T	15-03-2000 30-05-1996 30-03-2000 13-06-2000 03-09-1997 08-09-1998
DE 19849589 C	15-06-2000	AU 6342899 A WO 0024436 A	15-05-2000 04-05-2000

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
MAY 15 2003
TECH CENTER 1600126000

Applicant's or agent's file reference Glatt III (SE)	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09558	International filing date (day/month/year) 29 September 2000 (29.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/16		
Applicant GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 4 sheets.
- This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☒ Certain documents cited
 - VII ☒ Certain defects in the international application
 - VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30 April 2001 (30.04.01)	Date of completion of this report 18 January 2002 (18.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-25, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-5 filed by fax, filed with the letter of 13 November 2001 (13.11.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The amendments submitted with the letter of 13 November 2001 introduce substantive matter which goes beyond the disclosure of the international application as originally filed, thereby contravening PCT Article 34(2)(b). The amendment in question is as follows: the dependency of the new Claim 5 on Claim 3.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09558

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 5, 6, 8, 9, 15	YES
	Claims	1, 3, 4, 7, 10-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	2, 8, 9	YES
	Claims	1, 3-7, 10-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-97/44015

D4: DE-C-44 41 167

D5: EP-A-0 576 675

D6: Voigt R (1984), Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5th Edition, Verlag Chemie, Weinheim, pages 156-158 and 165-166.

Document D6 was not cited in the international search report. A copy of the document is appended.

1 - Novelty (PCT Article 33(2))

1.1 Aside from the lack of clarity shown in Box VIII, the present application does not meet the requirements of PCT Article 33(2) because the subject matter of Claims 1, 3, 4, 7 and 10-14 is not novel.

1.2 Document D1 discloses a mixture of fibrinogen and thrombin microparticles (page 3, line 9 - page 4, line 8 and example). The particles have a diameter of up to 50 μm (page 3, line 14; Claims 1 and 7). Although the particles were obtained by spray drying instead of fluidised bed drying, they maintained their activity (page 6, line 36 - page 7, line 1; page 7, lines 9-11 and page 7, line 15 -

As an alternative to the fluidised bed method as per the invention, granular powders can also be produced by the spray drying method (see D6: page 157, Table 16 and pages 165-166: point 8.3.3.5). It is therefore not clear how the subject matter of Claim 1 differs from D1. In addition, D1 does not disclose that the microparticles have a smooth and spherical surface, but merely that they could have such a morphology (D1: page 4, lines 9-12: "may have"). The subject matter of Claims 1, 3, 4, 7 and 10-14 is therefore not novel over D1.

1.3 The subject matter of Claims 2, 5, 6, 8, 9 and 15 appears to be novel.

2 - Inventive step (PCT Article 33(3))

2.1 Document D1 (see Box V, point 1.2) is considered the prior art closest to the subject matter of Claim 15. The subject matter of Claim 15 differs from the method in D1 in that a fluidised bed method is used instead of a spray drying method to produce the formulation.

Since the particles produced by the fluidised bed method cannot be differentiated from those of the prior art (see Box V, point 1.2), the problem of interest can only be considered that of providing an alternative method for producing a formulation according to Claim 1.

Since document D4 already discloses a fluidised bed method for drying blood plasma, blood plasma fractions or blood plasma products obtained therefrom (column 1, line 67 - column 2, line 11 and Claim 1), it is obvious to a person skilled in the art to solve the problem by combining documents D1 and D4.

The subject matter of Claim 15 does not therefore involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

2.2 The subject matter of dependent Claims 5 and 6 is not inventive: document D5 discloses medicament particles with

means or biodegradable polymers such as fibrinogen or albumin (page 2, lines 36-55). A method of production is disclosed wherein a fluidised bed method is used to deposit an active substance in a polymer solution, for example, containing fibrinogen, on inert particles, for example, made of saccharose (page 3, lines 12-32 - see also Examples 3 and 8).

2.3 The subjects of Claims 2, 8 and 9 appear to be novel and inventive since such granular powders containing blood plasma proteins compressed to form a solid or moulded body are not disclosed or envisaged in the prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.
Patent No.

Publication date
(day/month/year)

Filing date
(day/month/year)

Priority date (valid claim)
(day/month/year)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09558

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

Patent No.	Publication date	Filing date	Priority date
------------	------------------	-------------	---------------

E1: DE-C-198 49 589	15.06.2000	27.10.1998	-
---------------------	------------	------------	---

E1 could be relevant in the regional phase with respect to the novelty of Claims 1, 3-7 and 10-15 (column 3, lines 24-37; column 4, lines 15-42; column 5, lines 24-53; column 6, line 52 - column 8, line 38).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09558

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to the requirements of PCT Rule 11.13(1), reference signs used in the description may not appear in the drawings and vice versa. This requirement is not met with respect to reference signs (25) (not in the description) and (39) (not in the drawings).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09558

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1.1 The expression "excipient system" (Claim 1) implies that the active substance is somehow connected to the excipient system or is incorporated therein. However, as per Claim 3, mixtures of excipient particles and active substance particles are also intended. This lack of consistency means that the subject matter of Claims 1 and 3 is not clear (PCT Article 6).

1.2 The feature of Claim 1 that the depot formulation contains an active substance as well as blood plasma proteins is proposed in the description only as an alternative (page 10, final paragraph). Contrary to PCT Article 6, Claim 1 is therefore not supported by the description.

1.3 Since blood plasma proteins such as thrombin and fibrinogen are also active substances, the expression "active substance" in Claim 1 is not clear (PCT Article 6).

1.4 The description, page 10, lines 12-21, gives the impression that other "human or animal proteins" could also be used for the excipient system. Therefore, contrary to PCT Article 6, Claim 1 is not supported by the description.

2. Independent Claim 15 is not clear (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b)) since the method in question does not contain a depot formulation as per Claim 1. In particular, it is not clear how the active substance, which is essential to the definition of the invention, is processed.

3. Dependent Claims 5-8 are not clear (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b)) since it is not clear whether the particles form the excipient system or the depot formulation and since no active substance is indicated.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

VIII. Certain observations on the international application

Therefore, it is not clear where the particles contain the active substance or indeed whether they contain an active substance at all (see also Box VIII, point 1).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Glatt III (SE)	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09558	International filing date (day/month/year) 29 September 2000 (29.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/16		
Applicant GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 30 April 2001 (30.04.01)	Date of completion of this report 18 January 2002 (18.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-25, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-5 filed by fax, filed with the letter of 13 November 2001 (13.11.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The amendments submitted with the letter of 13 November 2001 introduce substantive matter which goes beyond the disclosure of the international application as originally filed, thereby contravening PCT Article 34(2)(b). The amendment in question is as follows: the dependency of the new Claim 5 on Claim 3.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2, 5, 6, 8, 9, 15	YES
	Claims	1, 3, 4, 7, 10-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	2, 8, 9	YES
	Claims	1, 3-7, 10-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-97/44015

D4: DE-C-44 41 167

D5: EP-A-0 576 675

D6: Voigt R (1984), Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5th Edition, Verlag Chemie, Weinheim, pages 156-158 and 165-166.

Document D6 was not cited in the international search report. A copy of the document is appended.

1 - Novelty (PCT Article 33(2))

1.1 Aside from the lack of clarity shown in Box VIII, the present application does not meet the requirements of PCT Article 33(2) because the subject matter of Claims 1, 3, 4, 7 and 10-14 is not novel.

1.2 Document D1 discloses a mixture of fibrinogen and thrombin microparticles (page 3, line 9 - page 4, line 8 and example). The particles have a diameter of up to 50 µm (page 3, line 14; Claims 1 and 7). Although the particles were obtained by spray drying instead of fluidised bed drying, they maintained their activity (page 6, line 36 - page 7, line 1; page 7, lines 9-11 and page 7, line 15 - page 8).

As an alternative to the fluidised bed method as per the invention, granular powders can also be produced by the spray drying method (see D6: page 157, Table 16 and pages 165-166: point 8.3.3.5). It is therefore not clear how the subject matter of Claim 1 differs from D1. In addition, D1 does not disclose that the microparticles have a smooth and spherical surface, but merely that they could have such a morphology (D1: page 4, lines 9-12: "may have"). The subject matter of Claims 1, 3, 4, 7 and 10-14 is therefore not novel over D1.

1.3 The subject matter of Claims 2, 5, 6, 8, 9 and 15 appears to be novel.

2 - Inventive step (PCT Article 33(3))

2.1 Document D1 (see Box V, point 1.2) is considered the prior art closest to the subject matter of Claim 15. The subject matter of Claim 15 differs from the method in D1 in that a fluidised bed method is used instead of a spray drying method to produce the formulation.

Since the particles produced by the fluidised bed method cannot be differentiated from those of the prior art (see Box V, point 1.2), the problem of interest can only be considered that of providing an alternative method for producing a formulation according to Claim 1.

Since document D4 already discloses a fluidised bed method for drying blood plasma, blood plasma fractions or blood plasma products obtained therefrom (column 1, line 67 - column 2, line 11 and Claim 1), it is obvious to a person skilled in the art to solve the problem by combining documents D1 and D4.

The subject matter of Claim 15 does not therefore involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

2.2 The subject matter of dependent Claims 5 and 6 is not inventive: document D5 discloses medicament particles with an inert core and an outer layer containing a swelling

means or biodegradable polymers such as fibrinogen or albumin (page 2, lines 36-55). A method of production is disclosed wherein a fluidised bed method is used to deposit an active substance in a polymer solution, for example, containing fibrinogen, on inert particles, for example, made of saccharose (page 3, lines 12-32 - see also Examples 3 and 8).

2.3 The subjects of Claims 2, 8 and 9 appear to be novel and inventive since such granular powders containing blood plasma proteins compressed to form a solid or moulded body are not disclosed or envisaged in the prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.
Patent No.

Publication date
(day/month/year)

Filing date
(day/month/year)

Priority date (valid claim)
(day/month/year)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

Patent No.	Publication date	Filing date	Priority date
------------	------------------	-------------	---------------

E1: DE-C-198 49 589	15.06.2000	27.10.1998	-
---------------------	------------	------------	---

E1 could be relevant in the regional phase with respect to the novelty of Claims 1, 3-7 and 10-15 (column 3, lines 24-37; column 4, lines 15-42; column 5, lines 24-53; column 6, line 52 - column 8, line 38).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to the requirements of PCT Rule 11.13(1), reference signs used in the description may not appear in the drawings and vice versa. This requirement is not met with respect to reference signs (25) (not in the description) and (39) (not in the drawings).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09558

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

See supplemental box.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1.1 The expression "excipient system" (Claim 1) implies that the active substance is somehow connected to the excipient system or is incorporated therein. However, as per Claim 3, mixtures of excipient particles and active substance particles are also intended. This lack of consistency means that the subject matter of Claims 1 and 3 is not clear (PCT Article 6).

1.2 The feature of Claim 1 that the depot formulation contains an active substance as well as blood plasma proteins is proposed in the description only as an alternative (page 10, final paragraph). Contrary to PCT Article 6, Claim 1 is therefore not supported by the description.

1.3 Since blood plasma proteins such as thrombin and fibrinogen are also active substances, the expression "active substance" in Claim 1 is not clear (PCT Article 6).

1.4 The description, page 10, lines 12-21, gives the impression that other "human or animal proteins" could also be used for the excipient system. Therefore, contrary to PCT Article 6, Claim 1 is not supported by the description.

2. Independent Claim 15 is not clear (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b)) since the method in question does not contain a depot formulation as per Claim 1. In particular, it is not clear how the active substance, which is essential to the definition of the invention, is processed.

3. Dependent Claims 5-8 are not clear (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b)) since it is not clear whether the particles form the excipient system or the depot formulation and since no active substance is indicated.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09558

VIII. Certain observations on the international application

Therefore, it is not clear where the particles contain the active substance or indeed whether they contain an active substance at all (see also Box VIII, point 1).

REPLACED BY
ART 34 AMDT

- 23 -

Claims

1. A biodegradable depot medicament formulation comprising a carrier system composed of biodegradable blood plasma proteins which have been dried by fluidized bed drying with retention of their properties, and an active ingredient which is to be administered as depot or an active ingredient combination.
2. A depot medicament formulation as claimed in claim 1, characterized in that the blood plasma protein is selected from thrombin and fibrinogen, albumin or mixtures thereof.
3. A depot medicament formulation as claimed in claim 1 or 2, characterized in that the carrier system is in the form of microporous granules with a particle size of from 20 to 500 μm .
4. A depot medicament formulation as claimed in claim 3, characterized in that the carrier system is a solid which has been produced by compression of the granules.
5. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 4, characterized in that it is in the form of a granule mixture of particles of the carrier system and of the active ingredient to be administered as depot or of an active ingredient combination thereof.
6. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 4, characterized in that it is in the form of mixed granules of the biodegradable blood plasma protein and of the active ingredient or of the active ingredient combination thereof.



- 24 -

7. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 4, characterized in that it is composed of mixtures of particles or granules which are formed of an internal core and an external layer, where
5 the external layer has been formed by blood plasma proteins, and the internal core is composed of an inert excipient.

8. A depot medicament formulation as claimed in
10 claim 7, characterized in that the internal core has been formed from carbohydrates, in particular lactose or mannitol.

9. A depot medicament formulation as claimed in at
15 least one of claims 1 to 4, characterized in that it is in the form of compact homogeneous micropellets with an average particle diameter of from 35 to 500 μm , preferably 50 to 150 μm .

20 10. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 9, characterized in that it is composed of ceramic granules and/or calcium phosphates which have been compressed together to give a shaped
25 article and which have been coated with a blood plasma protein.

11. A depot medicament formulation as claimed in
30 claim 10, characterized in that the blood plasma protein comprises antibiotics and/or growth factors.

12. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 11, characterized in that the active ingredient or the active ingredient combination is selected from antibiotics, corticosteroids,
35 antimycotics, neuroleptics, antiepileptics, steroid hormones, anticancer hormones, substances which promote wound healing, cytostatics, immunomodulators, anesthetics, analgesics, peptide hormones (replacement

- 25 -

therapy), antirheumatics, vaccines, antibodies, monoclonal antibodies, amino acid sequences (DNA, peptides, proteins), gene therapy, biological cells, biotechnologically produced growth factors, cells.

5

13. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 9, characterized in that it is employed for topical administration.

10 14. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 9, characterized in that it is employed for parenteral administration.

15 15. A depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 9, characterized in that it is employed for transdermal administration (plaster).

20 16. A depot medicament formulation as claimed in claim 10 or 11, characterized in that it is employed as implant such as bone replacement.

25 17. A process for producing the depot medicament formulation as claimed in at least one of claims 1 to 11, characterized in that the biodegradable blood plasma protein is sprayed in the form of a solution and/or suspension into a fluidized bed installation and dried under mild conditions with retention of the properties.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 29 January 2002 (29.01.02)	
International application No. PCT/EP00/09558	Applicant's or agent's file reference Glatt III
International filing date (day/month/year) 29 September 2000 (29.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
Applicant PRASCH, Armin et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

30 April 2001 (30.04.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Pascal Piriou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Glatt III (SE)	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/10/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas	Bevollmächtigter Bediensteter Epskamp, S 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 mit Telefax vom 13/11/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2, 5, 6, 8, 9, 15
	Nein: Ansprüche	1, 3, 4, 7, 10-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2, 8, 9
	Nein: Ansprüche	1, 3-7, 10-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Die mit Schreiben vom 13/11/2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderung: Die Abhängigkeit des neuen Anspruchs 5 von dem Anspruch 3.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 44015 A

D4: DE 44 41 167 C

D5: EP-A-0 576 675

D6: Voigt R (1984) Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, Seiten 156-158 und 165-166

Das Dokument D6 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments liegt bei.

1 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

1.1 - Ungeachtet der unter Punkt VIII dargestellten fehlenden Klarheit, erfüllt die vorliegende Anmeldung nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 nicht neu ist.

1.2 - Dokument D1 offenbart eine Mischung von Fibrinogen- und Thrombin-mikropartikeln (Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 8 und Beispiel). Die Partikel haben einen Durchmesser von bis zu 50 µm (Seite 3, Zeile 14; Ansprüche 1 und 7). Obwohl die Partikel mittels Sprühtrocknung statt mittels Wirbelschichttrocknung erhalten wurden, haben sie ihre Aktivität erhalten (Seite 6, Zeile 36 - Seite 7, Zeile 1; Seite 7, Zeilen 9-11 und Seite 7, Zeile 15 - Seite 8).

Alternativ zum erfindungsgemäßen Wirbelschichtverfahren, können Granulate auch mittels eines Sprühtrocknungsverfahren hergestellt werden (siehe D6: Seite 157, Tabelle 16 und Seiten 165-166: Punkt 8.3.3.5). Es ist daher nicht deutlich wie sich der Gegenstand des Anspruchs 1 von D1 unterscheidet. Weiterhin offenbart D1 nicht, daß

die Mikropartikel eine glatte und sphärische Oberfläche haben, sondern lediglich, daß sie eine solche Morphologie haben könnten (D1: Seite 4, Zeilen 9-12: "may have"). Der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 ist daher hinsichtlich D1 nicht neu. 1.3 - Es scheint, daß der Gegenstand der Ansprüche 2, 5, 6, 8, 9 und 15 neu ist.

2 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

2.1 - Das Dokument D1 (siehe Punkt V-1.2) wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 15 angesehen. Der Gegenstand des Anspruchs 15 unterscheidet sich von dem Verfahren in D1 dadurch, daß ein Wirbelschichtverfahren statt eines Sprühtrocknungsverfahrens zur Herstellung der Formulierung verwendet wird.

Da die mittels des Wirbelschichtverfahrens hergestellten Partikel nicht unterschieden werden können von denen des Standes der Technik (siehe Punkt V-1.2), kann die zu lösende Aufgabe nur darin gesehen werden, daß ein alternatives Herstellungsverfahren für eine Formulierung nach Anspruch 1 bereitgestellt wird.

Da Dokument D4 bereits ein Wirbelschichtverfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnenen Blutplasmaprodukten offenbart (Spalte 1, Zeile 67 - Spalte 2, Zeile 11 und Anspruch 1), ist es für den Fachmann naheliegend, zur Lösung der Aufgabe die Dokumente D1 und D4 zu kombinieren.

Der Gegenstand des Anspruchs 15 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

2.2 - Der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 5 und 6 ist nicht erfinderisch: Dokument D5 offenbart Arzneipartikel mit einem inerten Kern und einer äußeren Schicht enthaltend ein Quellmittel, bzw. bioabbaubare Polymere wie Fibrinogen oder Albumin (Seite 2, Zeilen 36-55). Ein Herstellungsverfahren wird offenbart, wobei mittels eines Wirbelschichtverfahrens ein Wirkstoff in einer Polymerlösung, z.B. enthaltend Fibrinogen, auf inerten Partikeln, z.B. aus Saccharose, aufgebracht wird (Seite 3, Zeilen 12- 32, siehe auch Beispiele 3 und 8).

2.3 - Es scheint daß die Gegenstände der abhängigen Ansprüche 2, 8 und 9 neu und erfinderisch sind, da solche zu einem Fest- oder Formkörper verpresste Blutplasmaproteine enthaltende Granulate nicht im Stand der Technik offenbart oder vorgesehen sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
E1: DE 198 49 589C	15/6/2000	27/10/1998	-

Möglicherweise relevant würde E1 sein in der regionale Phase.

Es würde relevant sein für die Neuheit der Ansprüche 1, 3-7 und 10-15 (Spalte 3, Zeilen 24-37; Spalte 4, Zeilen 15-42; Spalte 5, Zeilen 24-53; Spalte 6, Zeile 52 - Spalte 8, Zeile 38).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Gemäß den Erfordernissen der Regel 11.13 I) PCT dürfen nicht in der Beschreibung genannte Bezugszeichen in den Zeichnungen nicht erscheinen und umgekehrt. Dieses Erfordernis ist hinsichtlich des Bezugszeichens 25 (nicht in der Beschreibung) und 39 (nicht in den Zeichnungen) nicht erfüllt.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1.1 - Der Ausdruck "Trägersystem" (Anspruch 1) impliziert daß der Wirkstoff irgendwie mit dem Trägersystem verbunden ist oder im Trägersystem inkorporiert ist. Gemäß des Anspruchs 3 hingegen, sind auch Mischungen von Trägerpartikeln und Wirkstoffpartikeln beabsichtigt. Diese Inkonsistenz hat zur Folge, daß der Gegenstand der Ansprüche 1 und 3 nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

1.2 - Das Merkmal des Anspruchs 1, daß die Depotmittelformulierung neben Blutplasmae Proteine einen Wirkstoff enthält, wird in der Beschreibung nur als Möglichkeit vorgeschlagen (Seite 10, letzte Absatz). Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

1.3 - Da auch Blutplasmae Proteine wie Thrombin und Fibrinogen Wirkstoffe sind, ist der Ausdruck "Wirkstoff" in Anspruch 1 nicht klar (Artikel 6 PCT).

1.4 - Die Beschreibung, Seite 10, Zeilen 12-21, vermittelt den Eindruck, daß auch andere "Human- oder Tier-Proteine" für das Trägersystem verwendet werden können. Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

2 - Der unabhängige Anspruch 15 ist nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da mit

diesem Verfahren nicht eine Depotarzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 enthalten wird. Besonders ist es nicht klar, wie der Wirkstoff, der für die Definition der Erfindung wesentlich ist, verarbeitet wird.

3 - Die abhängigen Ansprüche 5-8 sind nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da nicht deutlich ist, ob die Partikeln das Trägersystem oder die Depotarzneimittelformulierung formen, und da keinen Wirkstoff genannt ist.

Daher ist nicht klar wo die Partikeln den Wirkstoff enthalten, oder ob sie keinen Wirkstoff enthalten (siehe auch Punkt VIII.1).

GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH

Patentansprüche

- 5 1. Bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung ent-
haltend ein Trägersystem aus mittels Wirbel-
schichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaf-
ten getrockneter bioabbaubarer Blutplasma protei-
ne und einen als Depot zu applizierenden Wirk-
stoff oder eine Wirkstoffkombination, wobei das
10 Blutplasma protein ausgewählt ist aus Thrombin
und Fibrinogen, Albumin oder deren Mischungen
und daß das Trägersystem in Form eines mikropo-
rösen Granulates mit einer Korngröße von 20 bis
15 500 µm vorliegt.
- 20 2. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem ein
Festkörper ist, der durch Verpressen der Granu-
late hergestellt worden ist.
- 25 3. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer
Granulatmischung von Partikeln des Trägersystems
und des als Depot zu applizierenden Wirkstoffes
oder einer Wirkstoffkombination hiervon vor-
liegt.
- 30 4. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines

Mischgranulats des bioabbaubaren Blutplasma-
proteins und des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkom-
bination hiervon vorliegt.

- 5 5. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 3,
dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Mischungen
von Partikeln bzw. Granulaten besteht, die aus
einem inneren Kern und einer äußeren Schicht ge-
10 bildet sind, wobei die äußere Schicht aus Blut-
plasma-proteinen gebildet worden ist und der in-
nere Kern aus einem inerten Hilfsstoff besteht.
- 15 6. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß der innere Kern aus
Kohlenhydraten, insbesondere Laktose oder Manni-
tol gebildet worden ist.
- 20 7. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von kom-
pakten homogenen Mikropellets mit einem mittlere-
ren Partikeldurchmesser von 35 bis 500 µm, be-
vorzugt 50 bis 150 µm, vorliegt.
- 25 8. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß sie aus miteinander
zu einem Formkörper verpreßten Keramikgranulaten
und/oder Calciumphosphaten besteht, die mit ei-
nem Blutplasma-protein beschichtet worden sind.
- 30

9. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasmaprotein Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren enthält.

5

10. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus Antibiotika, Corticosteroide, Antimykotika, Neuroleptika, Antiepileptika, Steroidhormone, krebshemmende Hormone, Substanzen, die die Wundheilung fördern, Zytostatika, Immunomodulatoren, Narkotika, Analgetika, Peptidhormone (Substitutionstherapie), Antirheumatika, Impfstoffe, Antikörper, monoklonale Antikörper, Aminosäuresequenzen (DANN, Peptide, Proteine), Gentherapie, biologische Zellen, biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -zellen.

10

15

20

11. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die topische Anwendung eingesetzt wird.

25

12. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die parenterale Anwendung eingesetzt wird.

30

13. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die transdermale Anwendung (Pflaster) eingesetzt wird.

5

14. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Implantate, wie Knochenersatz, eingesetzt werden.

10

15. Verfahren zur Herstellung der Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Blutplasma Protein in Form einer Lösung und/oder Suspension in eine Wirbelschichtanlage eingesprüht und unter Erhalt der Eigenschaften schonend getrocknet wird.

15

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)




Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Glatt III (SE)	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/10/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas	Bevollmächtigter Bediensteter Enskamp S



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 mit Telefax vom 13/11/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2, 5, 6, 8, 9, 15
	Nein: Ansprüche	1, 3, 4, 7, 10-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2, 8, 9
	Nein: Ansprüche	1, 3-7, 10-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Die mit Schreiben vom 13/11/2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderung: Die Abhängigkeit des neuen Anspruchs 5 von dem Anspruch 3.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 44015 A

D4: DE 44 41 167 C

D5: EP-A-0 576 675

D6: Voigt R (1984) Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, Seiten 156-158 und 165-166

Das Dokument D6 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments liegt bei.

1 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

1.1 - Ungeachtet der unter Punkt VIII dargestellten fehlenden Klarheit, erfüllt die vorliegende Anmeldung nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 nicht neu ist.

1.2 - Dokument D1 offenbart eine Mischung von Fibrinogen- und Thrombin-mikropartikeln (Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 8 und Beispiel). Die Partikel haben einen Durchmesser von bis zu 50 µm (Seite 3, Zeile 14; Ansprüche 1 und 7). Obwohl die Partikel mittels Sprühtrocknung statt mittels Wirbelschichttrocknung erhalten wurden, haben sie ihre Aktivität erhalten (Seite 6, Zeile 36 - Seite 7, Zeile 1; Seite 7, Zeilen 9-11 und Seite 7, Zeile 15 - Seite 8).

Alternativ zum erfindungsgemäßen Wirbelschichtverfahren, können Granulate auch mittels eines Sprühtrocknungsverfahren hergestellt werden (siehe D6: Seite 157, Tabelle 16 und Seiten 165-166: Punkt 8.3.3.5). Es ist daher nicht deutlich wie sich der Gegenstand des Anspruchs 1 von D1 unterscheidet. Weiterhin offenbart D1 nicht, daß

die Mikropartikel eine glatte und sphärische Oberfläche haben, sondern lediglich, daß sie eine solche Morphologie haben könnten (D1: Seite 4, Zeilen 9-12: "may have"). Der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 7 und 10-14 ist daher hinsichtlich D1 nicht neu. 1.3 - Es scheint, daß der Gegenstand der Ansprüche 2, 5, 6, 8, 9 und 15 neu ist.

2 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

2.1 - Das Dokument D1 (siehe Punkt V-1.2) wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 15 angesehen. Der Gegenstand des Anspruchs 15 unterscheidet sich von dem Verfahren in D1 dadurch, daß ein Wirbelschichtverfahren statt eines Sprühtrocknungsverfahrens zur Herstellung der Formulierung verwendet wird.

Da die mittels des Wirbelschichtverfahrens hergestellten Partikel nicht unterschieden werden können von denen des Standes der Technik (siehe Punkt V-1.2), kann die zu lösende Aufgabe nur darin gesehen werden, daß ein alternatives Herstellungsverfahren für eine Formulierung nach Anspruch 1 bereitgestellt wird.

Da Dokument D4 bereits ein Wirbelschichtverfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnenen Blutplasmaprodukten offenbart (Spalte 1, Zeile 67 - Spalte 2, Zeile 11 und Anspruch 1), ist es für den Fachmann naheliegend, zur Lösung der Aufgabe die Dokumente D1 und D4 zu kombinieren.

Der Gegenstand des Anspruchs 15 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

2.2 - Der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 5 und 6 ist nicht erfinderisch: Dokument D5 offenbart Arzneipartikel mit einem inerten Kern und einer äußeren Schicht enthaltend ein Quellmittel, bzw. bioabbaubare Polymere wie Fibrinogen oder Albumin (Seite 2, Zeilen 36-55). Ein Herstellungsverfahren wird offenbart, wobei mittels eines Wirbelschichtverfahrens ein Wirkstoff in einer Polymerlösung, z.B. enthaltend Fibrinogen, auf inerten Partikeln, z.B. aus Saccharose, aufgebracht wird (Seite 3, Zeilen 12- 32, siehe auch Beispiele 3 und 8).

2.3 - Es scheint daß die Gegenstände der abhängigen Ansprüche 2, 8 und 9 neu und erfinderisch sind, da solche zu einem Fest- oder Formkörper verpresste Blutplasma Proteine enthaltende Granulate nicht im Stand der Technik offenbart oder vorgesehen sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09558

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
E1: DE 198 49 589C	15/6/2000	27/10/1998	-

Möglicherweise relevant würde E1 sein in der regionale Phase.

Es würde relevant sein für die Neuheit der Ansprüche 1, 3-7 und 10-15 (Spalte 3, Zeilen 24-37; Spalte 4, Zeilen 15-42; Spalte 5, Zeilen 24-53; Spalte 6, Zeile 52 - Spalte 8, Zeile 38).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Gemäß den Erfordernissen der Regel 11.13 I) PCT dürfen nicht in der Beschreibung genannte Bezugszeichen in den Zeichnungen nicht erscheinen und umgekehrt. Dieses Erfordernis ist hinsichtlich des Bezugszeichens 25 (nicht in der Beschreibung) und 39 (nicht in den Zeichnungen) nicht erfüllt.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1.1 - Der Ausdruck "Trägersystem" (Anspruch 1) impliziert daß der Wirkstoff irgendwie mit dem Trägersystem verbunden ist oder im Trägersystem inkorporiert ist. Gemäß des Anspruchs 3 hingegen, sind auch Mischungen von Trägerpartikeln und Wirkstoffpartikeln beabsichtigt. Diese Inkonsistenz hat zur Folge, daß der Gegenstand der Ansprüche 1 und 3 nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

1.2 - Das Merkmal des Anspruchs 1, daß die Depotmittelformulierung neben Blutplasmae Proteine einen Wirkstoff enthält, wird in der Beschreibung nur als Möglichkeit vorgeschlagen (Seite 10, letzte Absatz). Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

1.3 - Da auch Blutplasmae Proteine wie Thrombin und Fibrinogen Wirkstoffe sind, ist der Ausdruck "Wirkstoff" in Anspruch 1 nicht klar (Artikel 6 PCT).

1.4 - Die Beschreibung, Seite 10, Zeilen 12-21, vermittelt den Eindruck, daß auch andere "Human- oder Tier-Proteine" für das Trägersystem verwendet werden können. Der Anspruch 1 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

2 - Der unabhängige Anspruch 15 ist nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da mit

diesem Verfahren nicht eine Depotarzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 enthalten wird. Besonders ist es nicht klar, wie der Wirkstoff, der für die Definition der Erfindung wesentlich ist, verarbeitet wird.

3 - Die abhängigen Ansprüche 5-8 sind nicht klar (Artikel 6 PCT, Regel 6.3b) PCT), da nicht deutlich ist, ob die Partikeln das Trägersystem oder die Depotarzneimittelformulierung formen, und da keinen Wirkstoff genannt ist.

Daher ist nicht klar wo die Partikeln den Wirkstoff enthalten, oder ob sie keinen Wirkstoff enthalten (siehe auch Punkt VIII.1).

GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH

Patentansprüche

5

1. Bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung enthaltend ein Trägersystem aus mittels Wirbelschichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaften getrockneter bioabbaubarer Blutplasmae Proteine und einen als Depot zu applizierenden Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination, wobei das Blutplasmae Protein ausgewählt ist aus Thrombin und Fibrinogen, Albumin oder deren Mischungen und daß das Trägersystem in Form eines mikroporösen Granulates mit einer Korngröße von 20 bis 500 µm vorliegt.

10

15

20

2. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem ein Festkörper ist, der durch Verpressen der Granulate hergestellt worden ist.

25

3. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Granulatmischung von Partikeln des Trägersystems und des als Depot zu applizierenden Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination hiervon vorliegt.

30

4. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines

Mischgranulats des bioabbaubaren Blutplasma-
proteins und des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkom-
bination hiervon vorliegt.

- 5 5. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
 oder 3,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Mischungen
 von Partikeln bzw. Granulaten besteht, die aus
10 einem inneren Kern und einer äußeren Schicht ge-
 bildet sind, wobei die äußere Schicht aus Blut-
 plasmaproteinen gebildet worden ist und der in-
 nere Kern aus einem inerten Hilfsstoff besteht.
- 15 6. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 5,
 dadurch gekennzeichnet, daß der innere Kern aus
 Kohlenhydraten, insbesondere Laktose oder Manni-
 tol gebildet worden ist.
- 20 7. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1
 oder 2,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von kom-
 pakt homogenen Mikropellets mit einem mittlere-
 ren Partikeldurchmesser von 35 bis 500 µm, be-
 vorzugt 50 bis 150 µm, vorliegt.
- 25 8. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens
 einem der Ansprüche 1 bis 7,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie aus miteinander
 zu einem Formkörper verpreßten Keramikgranulaten
30 und/oder Calciumphosphaten besteht, die mit ei-
 nem Blutplasmaprotein beschichtet worden sind.

9. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasma Protein Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren enthält.

5

10. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus Antibiotika, Corticosteroide, Antimykotika, Neuroleptika, Antiepileptika, Steroidhormone, krebshemmende Hormone, Substanzen, die die Wundheilung fördern, Zytostatika, Immunomodulatoren, Narkotika, Analgetika, Peptidhormone (Substitutionstherapie), Antirheumatika, Impfstoffe, Antikörper, monoklonale Antikörper, Aminosäuresequenzen (DANN, Peptide, Proteine), Gentherapie, biologische Zellen, biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -zellen.

10

15

20

11. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die topische Anwendung eingesetzt wird.

25

12. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die parenterale Anwendung eingesetzt wird.

30

13. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die transdermale Anwendung (Pflaster) eingesetzt wird.

5

14. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Implantate, wie Knochenersatz, eingesetzt werden.

10

15. Verfahren zur Herstellung der Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Blutplasma Protein in Form einer Lösung und/oder Suspension in eine Wirbelschichtanlage eingesprüht und unter Erhalt der Eigenschaften schonend getrocknet wird.

15